FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N° 32

LES SULFAMIDES
DANS LE TRAITEMENT ACTUEL DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

FONLUPT MADELEINE

Née à Brest, le 23 Mai 1911

INTERNE DES HOPITAUX

Président : M. ROHMER, Professeur

CLERMONT-FERRAND-PARIS
IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N° 32

LES SULFAMIDES
DANS LE TRAITEMENT ACTUEL DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

FONLUPT MADELEINE

Née à Brest, le 23 Mai 1911

INTERNE DES HOPITAUX

Président : M. ROHMER, Professeur

CLERMONT-FERRAND-PARIS

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

—

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. A. Forster ✲ ✪ I.
Assesseur	P. Rohmer ✲ ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. Ambard ✲ ✪ I.
Embryologie et Tératologie	Ancel ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	Barré ✲ ✪ I.
Histologie	N...
Clinique O. R. L.	N...
Anatomie	Forster ✲ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale	Fontaine ✪ A.
Chimie biologique	Nicloux O. ✲ ✪ I.
Hygiène et Bactériologie	Oberling ✲ ✪ I.
Clinique dermatologique	Pautrier O. ✲ ✪ I
Clinique psychiâtrique	Pfersdorff ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	Redslob ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et Accouchements	Reeb ✪ I.
Clinique infantile	Rohmer ✲ ✪ I.
Physiologie	Schaeffer ✲ ✪ I.
Pharmacologie et Médecine expérimentale	Schwartz ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale	Simonin ✲ ✪ A.
Hydrologie et Climatologie	Vaucher ✲ ✪ I.
Physique biologique	Vlès ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale B	Weiss ✲ ✪ A.
Clinique médicale A	N...
Anatomie pathologique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. Aron ✲ ✪ I.
Anatomie	Bellocq ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	Géry ✪ I.
Clinique obstétricale et gynécologie	Keller ✲ ✪ I.
Clinique médicale A	Hanns O. ✲ ✪ A.

CHARGÉS DE COURS ET AGRÉGÉS

MM. Callot.
Kayser ✪ A.
Romey O. ✲ ✪ A.
Tulasne.

MM. Klein.
Reiss ✪ A.
Sacrez.
Gelma ✲ ✪ I.

MM. Humbert ✲ ✪ A.
Warter.
Thivolle ✪ A.

CHARGÉ D'UN COURS COMPLÉMENTAIRE

M. Roederer ✪ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Chavigny C. ✲ ✪ I.
Leriche O. ✲ ✪ I.

MM. Stolz ✲ ✪ I.
Bouin ✲ ✪ I.

M. Weill ✲ ✪ I.

AGRÉGÉS LIBRES

M. Simon ✲ ✪ A.

M. Kreis ✪ A.

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE STRASBOURG

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROHMER

Professeur de Clinique Pédiatrique à la Faculté de Strasbourg

A qui nous devons et notre vocation médicale et nos connaissances pédiatriques.

En témoignage de notre admiration et de notre affectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AMBARD
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Strasbourg

Notre premier Maître d'internat.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

INTRODUCTION

Les sulfamides représentent un grand progrès dans la chimiothérapie de nombreuses infections et spécialement dans la méningite cérébro-spinale. Les publications qui traitent de ce sujet sont très nombreuses. Il nous semble que le moment est venu de faire une synthèse de ces différents travaux. Nous essayons celle-ci à l'occasion de l'étude de 21 cas de cette affection que nous avons traités ou vu traiter, durant la première année de la guerre, dans le Service de notre Maître le Professeur ROHMER.

Nous nous excusons d'avance des lacunes qu'on pourrait remarquer dans notre thèse. Les travaux préparatoires en étaient terminés en Janvier 1941 ; nous n'avons donc pas tenu compte des publications postérieures. De plus, les ressources bibliographiques des deux villes où le service pédiatrique de la Faculté de Strasbourg a été successivement replié ne nous ont guère permis de lire les travaux étrangers et obligé même à abandonner quelques publications en langue française. Enfin, durant l'épidémie à laquelle se rapporte notre thèse, nous avons travaillé dans des conditions assez difficiles : hôpital improvisé, linge et personnel insuffisants comme, par moments, les ressources du laboratoire.

Contribution à l'Étude de la Sulfamidothérapie dans la Méningite cérébro-spinale

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Généralités sur la Méningite cérébro-spinale

HISTORIQUE

Confondue longtemps avec les autres fièvres graves, la méningite cérébro-spinale devient une entité morbide en 1805 par la première description clinique et nécropsique qu'en donnent VIEUSSENS et MATHEY, de Genève.

En France, elle apparaît il y a un siècle : de nombreuses épidémies y sont décrites entre 1836 et 1851 ; partant de garnisons, elle s'étendait aux populations civiles. Puis toute l'Europe en fut atteinte.

Mais c'est surtout au début de ce siècle que la maladie paraît avoir été meurtrière : elle touche New-York et, de là, tous les Etats-Unis (1904-1907). Vers la même époque, elle atteint la Silésie, puis les pays rhénans où elle est mortelle dans 225 cas sur les 320 signalés, puis la Prusse avec une mortalité de 1275 cas sur 2029 malades.

A partir de 1907, il n'y a plus de grande épidémie. La guerre 1914-1918, occasion de nombreuses maladies contagieuses, ne paraît pas avoir été spécialement propice à celle-ci, sauf peut-être en Angleterre où 1085 cas sont enregistrés dans l'année 1917.

Il n'en est pas de même pour la guerre actuelle : restée en sommeil, à l'état endémique seulement pendant ces 25 dernières années, la méningite cérébro-spinale se réveille dans toute l'Europe au printemps 1940.

Nous avons observé en Dordogne quelques cas de cette épidémie : ils nous ont inspiré cette thèse.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le nombre relativement restreint de nos observations rappellera que, même en temps d'épidémie, la morbidité reste faible. Le début de l'épidémie est, fait banal, insidieux et progressif ; mais son évolution par poussées, par bouffées successives de cas en séries, est plus caractéristique.

Enfin, autre particularité, la fin de l'hiver et surtout le début du printemps sont la saison habituelle de son éclosion : les statistiques de Looft, relevées en Norvège de 1875 à 1897, le prouvent ; comme elles mettent en évidence sa tendance à réapparaître en un lieu déjà touché par le même mal.

Les enfants sont le plus souvent atteints, au-dessous de cinq ans surtout, puis jusqu'à dix ans : sur les 2.910 cas de Silésie cités par Flatten en 1904, 1.384 étaient des enfants.

Un cas de méningite méningococcique s'est déclaré. Au bout d'un temps d'ailleurs extrêmement variable, de nouveaux cas, en séries concentriques, axées sur ce premier foyer, apparaissent. Plus rarement, ces séries naissent de foyers secondaires. Important aussi est, dans la dissémination de l'affection, le rôle des porteurs de germes responsables surtout des cas qui forment la « queue de l'épidémie ». Ces « porteurs » peuvent être absolument sains et véhiculer le microbe sans en être incommodés ; alors ils restent rarement dangereux plus de quinze jours (Taillens). Souvent ils présentent une rhino-pharyngite purulente d'aspect banal qui laisse après elle une immunité relative. Ces derniers cas sont si fréquents que Dopter pouvait parler d'« épidémies de rhino-pharyngite méningococcique se compliquant parfois de méningite ».

BACTÉRIOLOGIE

C'est Weichselbaum qui, en 1886, met en évidence le microbe responsable de la méningite cérébro-spinale. Celui-ci est un coccus auquel il donne le nom de « méningocoque » ; il se présente généralement par groupe de deux et sa forme un peu particulière ainsi que ses propriétés tinctoriales permettent de reconnaître facilement ce « diplocoque en grain de café, Gram négatif ».

Ce microbe résiste mal au froid. Il pousse sur les milieux albumineux.

On en distingue quatre variétés dont deux seulement sont communes : jusqu'en 1918, le type A prédominait fortement ; ces dernières

années, le type B est devenu plus fréquent ; le C est rare ; le D l'est extrêmement, sauf peut-être en Roumanie. On distingue évidemment ces variétés par les agglutinations spécifiques. Il existe d'ailleurs certainement des types non encore isolés.

Au cours de la méningite cérébro-spinale, le méningocoque se trouve dans le liquide céphalo-rachidien où il peut être mis en évidence par la ponction lombaire. Le culot de centrifugation étalé et coloré le montre à côté et au dedans des polynucléaires. On pourra parfois également le déceler dans une frottis de cavum durant les trois premières semaines tout au plus de la maladie ou chez les porteurs de germes.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le rhino-pharynx est le premier siège du méningocoque dans l'organisme. Mais cette unanimité cesse dès qu'il s'agit de préciser la voie par laquelle le microbe se rend de là jusque sur les méninges : emprunte-t-il la voie nerveuse, remontant par les gaines olfactives à travers la lame criblée de l'ethmoïde ? ou bien est-ce le sang qui le véhicule jusqu'aux méninges ? Pour Lewkowicz, toute méningite cérébro-spinale a été précédée d'un stade bacillémique. On en vient ainsi à cette conception, actuellement classique, de la « méningococcémie » dont la méningite cérébro-spinale ne serait qu'une localisation, à la vérité la plus habituelle (Dopter).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le méningocoque, en effet, a un préférence marquée pour les méninges où il cultive en un pus jaune-verdâtre. Ainsi, à l'autopsie d'un sujet mort de la forme la plus commune de l'affection, la forme aiguë, l'ouverture de la boîte cranienne montre un cerveau couvert d'une couche purulente, plus épaisse à la base.

L'examen microscopique précise que les espaces sous-arachnoïdiens sont pleins d'un transsudat séreux où pullulent les polynucléaires désintégrés et les méningocoques intra- et extra-cellulaires. Des traînées leucocytaires périvasculaires peuvent pénétrer dans le cerveau, créant de petits foyers de ramolissement ou de petit abcès corticaux. L'inflammation des méninges se propage à l'épendyme : du pus apparaît dans les cavités ventriculaires ; il peut y avoir érosion de cette séreuse et formation de petits abcès. Les plexus choroïdes sont turgescents. Pour Lewkowicz, le L. C. R. contiendrait des méningocoques dès sa sécrétion et c'est la circulation du liquide qui ensemencerait l'ensemble des espaces méningés.

Les lésions méningées rachidiennes sont du même ordre, généralement en moins marqué.

Dans la forme suraiguë de la méningite cérébro-spinale, il existe surtout une congestion diffuse, très intense, des méninges. C'est à peine, parfois, si le transsudat est légèrement louche.

Les formes chroniques, au contraire, sont caractérisées par l'organisation des lésions inflammatoires. Celles-ci siègent surtout à la base du crâne et forment des logettes où le microbe est difficilement attaqué par la thérapeutique. Ces néo-formations peuvent tronçonner l'espace sous-arachnoïdien, déterminant la « méningite cloisonnée ». Quant elles obstruent l'un des trous de communication des ventricules entr'eux ou avec la grande cavité sous-arachnoïdienne, il se forme, par blocage ventriculaire, une « pyo » ou une « hydro-céphalie » : dilatation des cavités ventriculaires, en entier ou en partie, remplie soit de pus, soit de liquide secrété en excès par les plexus choroïdes irrités.

Ces lésions sous arachoïdiennes pourront se propager aux gaînes nerveuses, s'accompagner de lésions de l'oreille interne, des sinus, du tissu encéphalique ou médullaire, etc... Ce sont là extension de l'atteinte méningée ou autres localisations de la méningococcémie, lesquelles vont parfois voiler le tableau clinique purement méningé.

SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie de la méningite cérébro-spinale présente dès son début un caractère très habituel de brusquerie et de brutalité : le sujet, le plus souvent un enfant, était normal et bien portant jusqu'à un jour, une heure presque, que peut préciser la mère ; quelques heures plus tard, c'était un malade, un grand malade souvent.

Généralement, c'est par un syndrome infectieux que commence la maladie : ascension thermique s'accompagnant souvent de frisson, malaise général, courbatures, maux de tête. Les vomissements sont importants, surtout chez le petit enfant où ils sont le seul signe fonctionnel qui ne puisse passer inaperçu.

Le syndrome méningé ne s'établit que vingt-quatre à quarante-huit heures après le premier vomissement.

Plus rarement, les premiers signes de l'affection sont d'ordre nerveux : délire, coma, crise convulsive, expliqués quelques heures plus tard par l'apparition des signes méningés.

Une fois atteinte la période d'état de la maladie, les signes cliniques observés dans une forme moyenne, aiguë, peuvent se grouper en deux syndromes :

syndrome méningé ;

syndrome infectieux.

Au premier appartiennent les douleurs, les contractures et les signes psychiques.

Les douleurs sont spontanées, marquées surtout à la nuque et aux jambes ; elles sont provoquées par la mobilisation ; il existe aussi une hyperesthésie cutanée, parfois si frappante qu'elle a été à l'origine d'un diagnostic extrêmement précoce dans un des cas que nous rapportons.

Les contractures musculaires prédominent elles aussi à la nuque et aux membres inférieurs. Elles son tenaces et se prolongent après la guérison. Elles manquent généralement chez le nourrisson où elles sont remplacées par une fontanelle bombante et tendue.

Il existe des signes vaso-moteurs avec alternatives de pâleur et de rougeur de la face, une raie méningitique.

Ls signes psychiques sont généralement peu intenses. Ils consistent en délire et agitation ; ce sont là surtout des signes de début, comme nous l'avons vu plus haut, qui appartiennent sans doute en partie au syndrome général infectieux.

Celui-ci est caractérisé par la température : aux environs de 39-40° à la phase de début, elle présente habituellement une rémission de un ou deux jours et parfois plus à l'entrée dans la phase d'état ; puis elle s'élève à nouveau, mais reste instable avec de brusques variations. Le pouls est, lui aussi, variable et irrégulier. La respiration est souvent accélérée, surtout chez le tout-petit. Les urines seraient abondantes malgré la fièvre. Le sang présente une leucocytose marquée, encore qu'appréciée à un niveau variable suivant les auteurs ; il y a polynucléose relative.

Cet état infectieux peut se traduire aussi par des signes cutanés : l'herpès, rare chez l'enfant, exceptionnel au-dessous de cinq ans ; le purpura, qui est plutôt la signature de la méningococcémie primitive.

Dans le tableau des signes de la méningite cérébro-spinale, une place appartient à l'examen du liquide céphalo-rachidien : la première. L'aiguille de Tuffier plantée dans la quatrième espace lombaire laisse sourdre un liquide hypertendu et trouble, allant de l'opalescence à la purulence. Ce produit de ponction lombaire sera soumis à l'examen au triple point de vue de la cytologie, de la chimie et de la bactériologie.

Le premier montre de très nombreux polynucléaires désintégrés, de quelques centaines à quelques milliers au mm3, et de nombreux diplocoques Gram-négatifs, intra- et extra-cellulaires.

Il y a élévation du taux de l'albumine, à 2 grammes et plus ; l'examen d'ailleurs est difficile à faire et sans intérêt quand le liquide

n'est qu'une pruée de globules de pus. Les chlorures sont diminués. Le sucre est toujours très abaissé et ne subsiste souvent qu'à l'état de traces.

A propos de l'examen bactériologique du liquide de ponction, il faut rappeler la fragilité du méningocoque et son extrême sensibilité au froid ; il devra être procédé à l'ensemencement du liquide dans les deux heures si l'on veut pouvoir tenir compte de la négativité d'une culture. La séro-agglutination permettra l'identification du type de méningocoque en cause. Il est indiqué de procéder également, dans tous les cas suspects de méningite cérébro-spinale, à l'hémoculture ; celle-ci est souvent positive quand l'affection est prise à son début.

ÉVOLUTION

La méningite cérébro-spinale aiguë, que nous avons prise comme type de description parce forme la plus commune de la maladie, va pouvoir évoluer vers la guérison, et c'est le cas le plus fréquent : les signes généraux s'amendent, les douleurs et les vomissements diminuent ; les contractures, elles, subsistent pendant quelque temps.

C'est surtout l'image donnée par le liquide céphalo-rachidien qu'il faut suivre : il devient moins épais, moins trouble, de ponction en ponction ; le nombre des polynucléaires y diminue et bientôt les globules de pus sont remplacés par des polynucléaires normaux ; quelques mononucléaires apparaissent. Les méningocoques deviennent très vite plus rares, moins nets, moins colorables. L'ensemencement donne des cultures plus lentes à pousser, avec colonies microbiennes moins nombreuses. En quelques jours, dont le nombre est variable suivant l'énergie de la thérapeutique, le liquide est clair. lymphocytaire, amicrobien. Sa chimie est à nouveau normale.

Mais la maladie peut évoluer vers la mort. Celle-ci est annoncée par une aggravation des signes qui indiquent la participation de l'axe cérébro-spinal à l'atteinte de ses enveloppes : convulsions, jacksonniennes ou généralisées ; paralysie des divers territoires. La gravité de l'affection a été soupçonnée dès les premiers jours du traitement : le liquide est resté purulent et bourré de méningocoques.

Parfois, l'évolution fatale succède à une période où tout semblait vouloir rentrer dans l'ordre ; mais il y a eu une rechute, très fréquente dans cette affection.

Ces rechutes qui peuvent se produire, une ou plusieurs fois, même dans les cas évoluant vers la guérison, sont annoncées par une reprise

des signes généraux et fonctionnels ; la ponction montre une augmentation des cellules du liquide céphalo-rachidien, le méningocoque peut réapparaître. Nous verrons plus loin les problèmes, diagnostique et thérapeutique, que ceci peut poser.

COMPLICATIONS

Les complications de la méningite cérébro-spinale, sans être aussi fréquentes que les rechutes, ne sont pas rares.

Nous n'insisterons pas sur les éruptions cutanées, les arthrites et autres phénomènes cliniques qui viennent, en dehors de tout accident thérapeutique, compliquer l'évolution de l'affection. Ils traduisent la bacillémie qui est parfois discrète et passe inaperçue ; mais il est des cas, au contraire, où la méningite n'est plus qu'un épiphénomène dans un tableau de septicémie aiguë.

Au cours de l'évolution de la maladie, il arrive souvent que la ponction lombaire, faite dans un but thérapeutique ou pour faire le point, ne ramène que quelques gouttes de liquide, et ce à plusieurs reprises. Cette ponction lombaire presque « blanche » indique le cloisonnement bas de l'espace sous-arachnoïdien spinal.

Plus haut placé, ce cloisonnement permettra l'expulsion à la ponction lombaire d'une certaine quantité de liquide et on assistera à ce spectacle paradoxal : les signes cliniques de la méningite persistent alors que le liquide est devenu clair, amicrobien, à leucocytose normale. Mais les produits injectés dans le canal rachidien y persistent, la manœuvre de Queckenstedt ou la pression sur la fontanelle ne modifie pas la tension prise au manomètre de Claude. La ponction sous-occipitale apporte la certitude de ce cloisonnement.

Enfin il est des cas, fréquents surtout chez le nourrisson, où tous les signes spinaux ont disparu : pas de raideur, pas de Kernig ; cependans la fontanelle reste tendue, le périmètre du crâne augmente, l'enfant vomit, est fébrile, dépérit. Une ponction ventriculaire, pratiquée à travers un angle latéral du losange de la grande fontanelle, laisse sourdre du ventricule latéral dilaté un liquide hypertendu, hyperalbumineux, trouble, contenant du méningocoque encore et des polynucléaires.

Ces différents cloisonnements apparaissent généralement au cours de la forme prolongée de la maladie ; ils en compliquent le traitement et peuvent être l'origine de séquelles.

SÉQUELLES

Ces séquelles sont essentiellement psychiques et sensorielles.

Les troubles psychiques laissés par la méningite cérébro-spinale peuvent être des suites de l'hydrocéphalie ; alors la déchéance tant physique qu'intellectuelle est généralement profonde. Mais, plus fréquemment, ces séquelles ressortissent à l'encéphalite concomitante et touchent plutôt le caractère que l'intelligence.

Les troubles sensoriels comptent, parmi les séquelles les plus fréquentes, la cécité, la surdité.

La cécité a été observée par Lewis dans huit cas sur une épidémie de soixante-cinq. Nous verrons, à propos de nos cas, celui d'un enfant de 4 ans qui, après avoir présenté pendant la maladie une perte presque complète de la vue, l'a récupérée sous nos yeux pendant la convalescence ; et ce cas est loin d'être isolé.

La surdité se rencontre surtout chez le nourrisson où elle entraîne la mutité ; d'après Lannois et Chavanne, comme d'après Gossot, la majorité des sourds-muets le seraient par méningite cérébro-spinale.

Il est intéressant de remarquer qu'il n'existe pas de parallélisme entre la gravité de l'affection et la fréquence des séquelles.

Quant aux paraplégies, séquelles motrices que l'on observe surtout à titre transitoire au cours de la convalescence de la maladie, il est discuté de savoir si elles ressortissent à l'affection. Certains pensent qu'elles pourraient être secondaires à la thérapeutique. On peut imaginer en effet que les traumatismes répétés de l'extrémité inférieure de la moëlle que peuvent être les ponctions lombaires irritent celle-ci aussi bien que le bain de pus qui se sédimente dans ce cul-de-sac déclive de la cavité sous-arachnoïdienne.

FORMES CLINIQUES

La méningite cérébro-spinale se présente surtout, en clinique, sous les formes suivantes :

La forme aiguë, prise comme type de description, est caractérisée, nous l'avons vu, par son évolution saccadée et ses rechutes ; si ces caractères s'exagèrent, elle donne facilement naissance à la forme « intermittente » où température et signes cliniques sont à éclipses, l'examen du liquide céphalo-rachidien permettant seul de suivre la véritable évolution de l'affection.

Il est des formes suraiguës de la maladie, formes foudroyantes, septicémiques, où le malade est terrassé en quelques jours ou même

quelques heures, dans le coma, avec convulsions et délire ; la température est très élevée ; les téguments sont tachés de pupura, d'ecchymoses ; les signes méningés sont inexistants ou très discrets. Dans ces cas, le diagnostic n'est guère fait qu'en période d'épidémie : la ponction lombaire ramène un liquide à peine trouble, hypertendu, bourré de méningocoques, où les globules de pus sont presque inexistants.

Les formes chroniques de l'affection sont plus rares. Il s'agit de malades qui arrivent à atteindre un haut degré de cachexie. Dans les cas où le cloisonnement crée une hydrocéphalie, le tableau clinique est enrichi de contractures.

Les formes frustes de la maladie sont intéressantes à connaître : latentes, ambulatoires, elles jouent un rôle important dans la dissémination du microbe. Elles constituent également un danger pour le porteur : elles se terminent, en effet, parfois brusquement en forme foudroyante.

Parmi les formes déterminées par le terrain, seules celles du nourrisson nous arrêteront : à côté de la forme convulsive, il en existe une à début insidieux et sournois, avec somnolence plutôt qu'agitation ; la courbe thermique n'a pas de caractère particulier ; les troubles digestifs sont très accentués, mais ont l'allure banale de dyspepsie secondaire, les vomissements spécialement ne présentent qu'exceptionnellement le classique « type cérébral » ; la raideur manque souvent et, en tous cas, est tardive. Le signe essentiel de l'affection est la tension de la fontanelle ; l'hypéresthésie cutanée, précoce comme nous l'avons vu, est parfois très marquée surtout aux membres inférieurs. Cette forme a tendance à évoluer vers le cloisonnement, évolution chronique qui se termine en quelques semaines ou quelques mois par la mort dans une grande cachexie.

DIAGNOSTIC

Dans quelles conditions va se poser le diagnostic de méningite cérébro-spinale ?

Il faudra y penser en présence d'un malade présentant des signes méningés si l'état de maladie s'est installé brusquement et brutalement avec un cortège de signes infectieux. L'intensité des contractures musculaires et, accessoirement, l'herpès et les érythèmes rendent l'origine méningococcique de l'affection plus probable. Mais la ponction lombaire seule, permettant de retirer un liquide purulent où l'examen met le méningocoque en évidence, donne la certitude.

Durant les divers temps du diagnostic, il y aura d'abord à éliminer

le méningisme concomitant à certaines infections : pneumonie surtout, oreillons, etc... et jusqu'aux vers intestinaux ; ceci se fera par les signes propres de ces affections. Pour les méningites à liquide clair ou les autres méningites purulentes (pneumococciques, otitiques, etc.), on ne s'attardera pas aux signes cliniques puisque, seule, la P. L. donne la certitude du diagnostic différentiel (d'ailleurs, il est généralement admis qu'en présence d'un liquide purulent, on n'attendra pas le résultat du laboratoire pour commencer le traitement anti-méningoccique).

Une fois le diagnostic de méningite cérébro-spinale porté, il s'agira de préciser le type de méningocoque en cause. Cela importe pour l'emploi d'un sérum spécifique et, de l'avis de certains auteurs, pour la pose du pronostic.

PRONOSTIC

Nous allons maintenant voir les facteurs déterminants du pronostic de la méningite cérébro-spinale.

Le « génie épidémique » fait que la mortalité varie de 30 à 100 % dans les statistiques recueillies avant l'époque de la sérothérapie. Il semble aussi que les cas de la « queue de l'épidémie » soit moins graves que ceux du début. Enfin, les cas endémiques entraînent une moindre mortalité que les cas épidémiques.

De plus, à une même période, il existe des variations individuelles dont nous retiendrons surtout celles qui dépendent de l'âge du malade : aux deux extrémités de la vie, l'affection est des plus graves. Au contraire, elles est généralement assez bien supportée dans l'âge moyen, et sourtout au début de l'adolescence, entre 10 et 20 ans. Voici, chez l'enfant, deux statistiques (la première recueillie avant la sérothérapie, la seconde faite après) :

	Robb	Holt
Mortalité chez les moins de 1 an.....	85,7 %	47,8 %
— chez les sujets de 1 à 5 ans.....	77,7 %	27,6 %
— chez les sujets de 5 à 10 ans.....	70 %	11,4 %

L'importance du traitement pour l'établissement d'un pronostic ne nous arrêtera pas ici ; les statistiques que nous venons de citer la prouvent. Disons cependant combien jouent non seulement la nature, mais aussi la précocité de la thérapeutique mise en œuvre.

Contrairement à l'impression que donnent ces symptômes, l'intensité de la fièvre, des douleurs, des courbatures ne doit pas faire porter un mauvais pronostic. Mais un parallélisme existe entre le degré des signes nerveux et de la cyanose (si évidemment elle n'est pas d'origine thérapeutique), et la gravité du cas.

Enfin les meilleures indications pronostiques sont tirées de l'examen du liquide céphalo-rachidien : sont facteurs de gravité un excès de purulence et de présence de méningocoques, l'existence de germes du type B et celle d'associations microbiennes. Mais c'est surtout en cours d'évolution de la maladie que la diminution progressive et rapide des microbes et des cellules nous dira si nous sommes dans la bonne voie. Notons cependant avec TAILLENS que la deuxième ponction lombaire donne souvent issue à un liquide plus purulent que la première.

Ainsi donc, en tenant compte de tous les facteurs dont dépend le pronostic de la méningite cérébro-spinale, il est difficile de chiffrer celui-ci. Qu'il nous suffise de rappeler qu'avant la sérothérapie certaines statistiques donnaient une mortalité de 30 % alors que d'autres allaient jusqu'à 100 %.

Aussi, sans nous attarder à cette question, passerons-nous à celle dont elle dépend : la Thérapeutique.

CHAPITRE II

Traitement de la Méningite cérébro-spinale avant la Sulfamidothérapie

---

INTRODUCTION

La méningite cérébro-spinale a été longtemps un fléau devant lequel nous étions bien désarmés ; il n'est que de se rappeler l'énorme mortalité qu'indiquent les statistiques du début de ce siècle : 225 morts sur 320 cas dans une épidémie rhénane, 1275 morts sur 2029 cas dans une épidémie prusienne, ce qui fait respectivement 70,3 % et 62,8 %.

A cette époque, la thérapeutique n'était que symptomatique : repos absolu avec glace sur la tête et balnéation chaude toutes les 3 ou 4 heures, analgésiques banaux, lutte contre la constipation.

Dans les premières années du siècle, NETTER a introduit en France la pratique des ponctions lombaires répétées contre l'hypertension et pour drainer le pus et les microbes contenus dans l'espace sous-arachnoïdien (QUINCKE). Cette méthode a donné quelques beaux succès

dans les mains de son promoteur et dans celles des KOPLIK, LENHARTZ et ZUPNIK. Cependant, soit que ce mode thérapeutique n'ait pas tenu ce qu'il promettait, soit qu'il n'ait pas été suffisamment diffusé, on ne constate pas à cette époque une diminution générale de la mortalité au cours de la méningite cérébro-spinale.

C'est NETTER encore qui, en 1903, propose une première chimiothérapie : l'argent colloïdal qu'il emploie en intraveineuses, timidement en intrarachidiennes, mais surtout en transcutanées par le moyen de frictions. Là aussi, succès parcellaires seulement.

Ainsi à l'époque où la sérothérapie va être proposée, quel était le pronostic vital de la méningite cérébro-spinale ?

Voici quelques chiffres de mortalité (d'après DOPTER) :

FLEXNER (statistique portant sur des sujets de tous âges)				65- 80 %
DOPTER	—	—	—	70- 80 %
NETTER	—	—	nourrissons)	95 %
FLEXNER	—	—	—	95-100 %

Pronostic très noir donc, et encore ces statistiques n'indiquent-elles pas la fréquence des séquelles, grandes surtout chez le jeune enfant.

C'est alors, en 1906, que les Américains avec FLEXNER et JOBLING et les Allemands avec JOCHMANN, KOLB et WASSERMANN mettent à peu près simultanément au point un sérum anti-méningococcique, antimicrobien.

Nous allons étudier successivement la technique et les résultats de la sérothérapie. Celle-ci a fait l'objet de nombreuses études ; mais nous suivrons surtout DOPTER dont les mises au point de 1918 à 1936 ont fait un spécialiste de la question.

TECHNIQUE

Voies d'introduction. — Diverses voies d'introduction du sérum ont été essayées. Bien vite, les injections sous cutanées comme intraveineuses se sont avérées inactives contre l'infection méningée, et ceci pour la raison toute simple, vérifiée expérimentalement par DEBRÉ, qu'alors le sérum ne passe pas dans les méninges. Il n'y a donc qu'un moyen d'agir sur les germes tapis dans l'espace sous-arachnoïdien : injecter le sérum dans cette cavité même.

Au moyen de l'aiguille de Tuffier, plantée généralement dans l'espace intervétébral de L4-L5, il faut d'abord évacuer au maximum le pus contenu dans la cavité rachidienne. Ce temps est terminé quand la dernière goutte de pus fait au bout de l'aiguille un mouvement de

va-et-vient sans se décider à tomber. Ainsi le malade est débarrassé d'une partie de ses germes microbiens et il y aura place pour un grand volume de sérum, lequel agira sur les méningocoques restés sur leur positions.

Ramond recommande qu'après l'introduction du sérum par ponction lombaire le malade soit couché tête basse ou, mieux, en position ventrale pendant un quart d'heure pour permettre au liquide thérapeutique de se déverser dans les espaces sous-arachnoïdiens de la base du crâne. Lewkowicz croit qu'il y a une indication majeure à introduire le sérum directement dans la cavité ventriculaire par ponction simple chez le nourrisson ou, chez le sujet plus âgé, après trépanation ; il pense que si l'infection est attaquée ainsi à sa période de début, elle peut être étouffée dès avant sa propagation aux méninges rachidiennes (voir page 10). L'injection intraventriculaire de sérum pratiquée d'emblée est proposée aussi par Dopter pour le nourrisson ; chez celui-ci, en effet, et la maladie est toujours spécialement grave, et cette opération est aussi simple que la ponction lombaire.

Enfin, dans certaines circonstances, c'est par ponctions vertébrales étagées jusqu'à la sous-occipitale que le sérum devra être introduit.

Aubertin et Chabanier voudraient, entre l'évacuation du pus et l'introduction du sérum, un temps intermédiaire de lavage de la cavité au sérum physiologique : chez l'adulte, une à trois injections de 50 à 60 centicubes, laissées chacune 2 à 5 minutes dans la cavité, leur paraissent augmenter l'action de la sérothérapie.

Posologie. — La quantité de sérum introduite ainsi dans l'espace sous-arachnoïdien doit être importante. Celle que prescrivent les auteurs n'a fait que croître depuis la mise en activité de ce traitement : en 1918, Dopter disait : « 20 centicubes au moins chez l'adulte et jusqu'à 30 et 45 dans les formes graves ; et pour le nourrisson et l'enfant, de 15 à 30 ». Dans la monographie qu'en 1936 il publie sur la question, 60 centicubes ne lui paraissent pas excessifs.

Cette dose devra d'ailleurs être répétées 3 à 4 jours de suite (Dopter ; Dunn ; Churchill ; Lévy ; Netter), car, comme l'ont observé expérimentalement Netter et Debré, le sérum diffuse rapidement hors de la cavité rachidienne. Il faudra même, dans les cas graves, faire des injections bi-quotidiennes (Dopter).

Après le traitement d'attaque de 3 ou 4 jours, il faudra se laisser guider, pour renouveler les injections thérapeutiques, par le liquide

céphalo-rachidien. Ce serait, de l'avis de Dopter, une imprudence que de se fier à l'aspect clinique du malade. Si le liquide reste sale, il faut continur les injections, et ce, jusqu'à disparition du méningocoque à l'examen direct et à la culture. Nobécourt et ses collaborateurs estiment qu'en l'absence de laboratoire, l'aspect macroscopique du liquide est un miroir assez fidèle de son état cyto-bactériologique pour que le médecin puisse conduire son traitement.

Dans le cas où le liquide est clair après le traitement systématique du début, il suffira de pratiquer dans les 4 à 8 jours une ponction de contrôle. Celle-ci est parfois indiquée aussi comme décompressive contre les céphalées. Il faut sans cesse penser à la fréquence des rechutes qui peuvent être tardives, comme dans un cas de Nobécourt et Caussade où elle est apparue à la cinquième semaine.

A ce traitement, s'attaquant en propre à la méningite, les auteurs avec Netter et Salanier sont d'avis d'associer une sérothérapie dirigée contre l'élément septicémique ou, tout au moins, bacillémique qui lui est très souvent concomitant et serait même toujours à son origine suivant certains.

Les doses employées pour cela sont, chez l'adulte, de l'ordre de 20 à 40 cc ; ces injections sont répétées elles aussi durant les 3 ou 4 premiers jours du traitement.

Dans ce cas, le sérum sous-cutané, intramusculaire, ou même intraveineux en cas d'urgence, trouve son indication. Cette imbibition de l'organisme au sérum antiméningococcique aurait de plus un effet indirect, mais cependant précieux, au niveau des méninges : elle diminuerait la diffusion du sérum introduit dans la cavité rachidienne, la ralentirait et, par là, prolongerait son action sur les foyers juxta-méningés.

RÉSULTATS

Succès. — Ainsi pratiquée, la sérothérapie a-t-elle amené une amélioration du pronostic de la méningite cérébro-spinale ?

Il est curieux de constater que, pour répondre à cette question, il faut distinguer dans le temps un certain nombre de périodes.

La première, qui s'étend de 1906 à la guerre de 1914-18, est la plus brillante : alors que les statistiques antérieures, nous l'avons vu,

donnaient une mortalité globale de 60-80 %, celle-ci tombe à 10-20 % dans les meilleures statistiques générales. Chez le nourrisson même, il y a grand porgrès puisque, de 90-100 %, nous passons à 50 %.

Voici quelques chiffres pour préciser :

A une époque où, en l'absence de sérum, la mortalité était de 70 80 % (Ker ; Dunn ; Roob), Flexner publie deux statistiques : l'une, portant sur 393 cas, donne une mortalité de 24,4 % ; l'autre, portant sur 712 cas, donne une mortalité de 31,4 %.

En 1912, alors que sans sérum, la mortalité moyenne était de 65 %, la sérothérapie a donné : à Lévy, sur 164 cas, une mortalité de 18,2 % ; à Dopter, sur 882 cas, une mortalité de 14,5 % ; à Netter, sur 81 cas, une mortalité de 10,9 %.

Mais l'abaissement de la mortalité n'est pas seul à montrer le progrès réalisé. Il y a encore, dès les 24 à 48 heures après la première injection, et parfois plus tôt, l'atténuation des signes cliniques, particulièrement des signes généraux et nerveux. Quoique demeurés persistants jusqu'après la guérison clinique, les signes méningés vont s'effacer plus vite avec ce nouveau traitement. Les signes sensoriels et le liquide céphalo-rachidien suivent habituellement l'évolution de l'état général que nous avons signalée.

Ainsi la sérothérapie agit sur la durée d'évolution de la maladie qui se trouve sensiblement écourtée : en 8 à 12 jours, la guérison est obtenue. Netter met en évidence ce nouvel avantage en comparant les statistiques de cas guéris publiées avant et après la sérothérapie.

Guérison en moins d'une semaine :

Cas guéris sans sérum : 18 %.
— — avec — : 66 %.

Guérison en plus de deux semaines :

Cas guéris sans sérum : 62 %.
— — avec — : 9,7 %.

La convalescence est rendue facile et rapide alors qu'avant ce mode de traitement elle était longue et difficile.

Enfin les séquelles deviennent beaucoup plus rares par l'accélération même de l'évolution. Elles existaient avant la sérothérapie, d'après Netter encore, chez 23,5 % des survivants et, dans certaines épidémies, chez 70-80 %. Depuis l'ère du sérum, Netter ne les relève plus que dans 6,3 %, Flexner dans 2,5 % et Dopter dans 6,7 % des cas ; encore tous les auteurs sont-ils d'accord pour dire qu'il s'agit alors presque toujours de cas amenés bien tard au traitement.

La sérothérapie a ainsi paru tout d'abord modifier totalement le pronostic de la méningite cérébro-spinale. Cette maladie paraissait relativement bénigne quand vint la guerre.

Au cours de celle-ci, on assista en Angleterre à une recrudescence des formes graves non efficacement combattues par le sérum. Aussi Ellis ainsi que Gaskell et Forster publiaient-ils des statistiques où la mortalité s'élevait à nouveau à 55-68 %. Bien vite, les biologistes mirent en évidence une des causes de ces échecs : l'existence de plusieurs variétés de méningocoques qui allait demander la création de plusieurs sérums spécifiques ou tout au moins d'un sérum polyvalent ; car celui qu'on avait jusqu'alors utilisé s'avérait uniquement anti-A. Mais la préparation de ces sérums strictement spécifiques n'amena qu'une amélioration relative du pronostic.

En France, les beaux résultats du début se maintinrent jusqu'après la guerre ; puis leur courbe fléchit, elle aussi. Si bien qu'en 1924, Teissier pousse un cri d'alarme : la mortalité globale est, dit-il, de 80 % dans l'ensemble de la France.

Ce fait est d'ailleurs général à l'étranger ; aussi en 1930, Madsen en arrive à se demander si désormais il est encore utile de préparer du sérum, et, en 1932, Weiner et Baccal, d'Odessa, publient une statistique avec une mortalité de 37 % sur les cas traités au sérum et de 43 % par simple drainage.

Il faut cependant, pour être tout à fait juste, dire que, si les chiffres de mortalité sont partout importants, ils sont très variables selon l'année, le lieu, l'auteur : en 1932, Lesné et Paisseau dans les hôpitaux parisiens, les médecins militaires de l'hôpital de Brest, Waghelstein dans ses publications américaines donnent une mortalité moyenne, au sérum, de 20 à 30 %. Nous sommes tout de même loin des 80 % de Teissier.

Echecs. — A côté des succès de la sérothérapie, les échecs existent donc, et même paraissant de plus en plus fréquents. Il importe, dans la mesure du possible, d'en découvrir la cause.

Tout d'abord, disons qu'il en est plusieurs types : absolu, relatif, secondaire.

L'échec est absolu quand le traitement, pris à temps, correctement mené et longuement continué, n'amène aucune amélioration.

Plus souvent, l'échec est relatif : le traitement a dû être anormalement long, anormalement énergique pour obtenir enfin une amélioration.

Il arrive aussi, et c'est de beaucoup le cas le plus fréquent, que l'échec ne soit que secondaire : la maladie a paru vaincue par le traitement ; puis, au cours d'une rechute ou après plusieurs rechutres, la sérothérapie n'agit plus.

Parmi les causes d'échec, nous ne reviendrons pas sur les facteurs généraux de gravité de la maladie que nous avons vus au chapitre du pronostic. Nous ne nous intéresserons qu'à celles qui, plus spécialement, sont un obstacle à l'action du sérum.

Eliminons d'abord les erreurs de diagnostic et de technique : si le sérum employé n'est pas celui qui correspond au germe, si les doses administrées sont insuffisantes ou insuffisamment répétées, ou si le sérum n'est pas mis in situ, il n'est pas surprenant que le traitement n'agisse pas.

La précocité de la sérothérapie a une très grosse importance ; d'où le danger des formes ambulatoires, des formes du nourrisson, où le diagnostic est tardif. Voici quelques chiffres de mortalité qui le prouvent à l'évidence :

Début du traitement	Flexner	Dopter
avant le 3e jour de la maladie	14,9 %	8,2 %
du 4e au 7e jour de la maladie	22	14,4
après la première semaine de la maladie	36	24,1

A ce sujet encore, il est fort intéressant de rappeler que, par une simple réduction du trajet d'évacuation, donc du temps perdu avant le traitement, Dopter ait vu, en épidémie militaire, la mortalité tomber de 45-55 % à 15 %.

Que se passe-t-il, en effet, durant ce « temps perdu » ? Sans parler de l'extension de l'infection hors de l'espace sous-arachnoïdien avec formation de petits abcès sous-piemériens, d'abcès cérébelleux ou cérébraux, l'exsudat purulent présent dans la cavité peut se concrétiser et s'organiser ; d'où formation d'une coque de pus et cloisonnement possible aux divers étages de l'axe cérébro-spinal. Le sérum, introduit tardivement dans la cavité rachidienne diffuse mal dans cet espace plus ou moins segmenté ; et nous savons qu'il doit être mis en présence du microbe pour agir sur celui-ci. En outre, il n'a plus grande prise sur les lésions organisées.

L'échec de la sérothérapie est alors de cause anatomique.

Cliniquement, le cloisonnement se marquera par une dissociation : les signes cliniques graves persistent, chez le nourrisson la fontanelle est bombante, bien que le liquide céphalo-rachidien, obtenu par ponction

lombaire, soit clair. Des ponctions étagées le long de l'axe cérébro-spinal permettront de diagnostiquer le siège du cloisonnement et de traiter la maladie :

Ponction dorsale (Cantas, 1912) ;

Ponction sous-occipitale (Westenhoeffer, 1905) ;

Ponction sphénoïdale (Beriel et Cazamian) ;

Ponction ventriculaire (Cushing et Sladen). Cette dernière est, chez le nourrisson, plus simple encore que la ponction lombaire. Or, chez lui, le ventricule devient facilement un réservoir de microbes et de pus à cause de l'étroitesse des trous de Monro, Luschka et Magendi qui freine d'une part le drainage et d'autre part la large pénétration du sérum. Aussi divers auteurs (Fischer ; Triboulet ; Rolland et Fenestre ; Lévy ; Bouche ; Martin ; etc.) ont-ils préconisé le drainage et l'injection systématiques par aiguille introduite dans un ventricule latéral du nourrisson. Mais si cette méthode leur a donné quelques beaux succès, ils ont eu cependant beaucoup de morts à déplorer. Dopter pense donc qu'il ne faut agir ainsi qu'en cas de cloisonnement.

A côté des causes anatomiques, il est des causes strictement microbiennes de certains échecs de la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale. Nous avons vu plus haut l'expérience anglaise de la grande guerre qui montre la nécessité d'un sérum étroitement spécifique à la variété de germes en cause. D'après Dopter, les méningites à méningocoque B étaient rares avant la guerre (4 % contre 96 % à germe A) ; mais elles sont devenues beaucoup plus fréquentes depuis (40 % contre 60 % à germe A en 1936). Or de tout temps, elles ont paru les plus graves et le sont restées malgré la sérothérapie appropriée. Elles paraissent donc relativement « séro-résistantes ». Voici quelques chiffres :

Cas traités sans sérum (Dopter) :

pour les méningites à germe A, mortalité de 70-75 %.

— B, — 100 %.

Cas traités avec sérum (Gordon) :

pour 32 méningites à germe A, mortalité de 3 %.

— 34 — B, — 21,9 %.

Tout ceci explique l'aggravation de la mortalité par méningite cérébro-spinale observée, en France surtout, depuis la guerre. De plus, certains types de méningocoques ne sont probablement pas identifiés

encore, comme le prouve l'absence complète d'action du sérum polyvalent sur l'épidémie du Congo belge de 1937. La Roumanie a fait une expérience analogue avant la mise au point de son sérum anti-méningocoque D.

Ce n'est que sur ces variétés de méningite cérébro-spinale d'emblée rebelles à la sérothérapie que Dopter conseille d'essayer les divers « traitements adjuvants » vaccinothérapie, protéino- et endoprotéinothérapie, abcès de fixation.

La vaccinothérapie a été mise au point en 1915 par Boidin et Weissenbach, déçus par le sérum. Auto- ou stokvaccin employé en sous-cutanée ou, en cas de septicémie et avec quelque succès, en intraveineuse. Cette médication semble agir en choc banal et donne surtout des résultats dans les formes subaiguës et chroniques.

L'endoprotéinothérapie, proposée par Reilley et Luton, s'emploie en injections intra-rachidiennes. Il s'agit là d'un choc protéinique.

La protéinothérapie banale au lait, au pus stérilisé, a aussi été tentée, sans grand succès d'ailleurs.

Enfin, naturellement, on a essayé de l'abcès de fixation qui aurait donné quelques beaux résultats entre les mains de Boidin.

Rechutes. — A côté des méningites rétives à l'action du sérum, il y a celles, beaucoup plus nombreuses, qui paraissent devoir rapidement guérir mais dont la convalescence est coupée d'une ou plusieurs rechutes. Nous avons dit au début de cette étude combien une rechute est fréquente dans la méningite cérébro-spinale : parfois, avant même toute reprise des signes cliniques, dont la régression n'est souvent pas terminée, le liquide prélevé au cours d'une ponction de contrôle est redevenue trouble ; les polynucléaires réapparaissent ; la culture, parfois même l'examen direct décèle à nouveau du ménigocoque ; l'albumine augmente et le sucre tend à disparaître. Une nouvelle série systématique d'injections de sérum fera probablement tout rentrer dans l'ordre.

Cette rechute peut compliquer le traitement. Si elle se produit plus de 8 à 10 jours après la première injection de sérum, elle exigera un Besredka. Parfois elle ne cède plus à la sérothérapie et nous nous trouvons en face d'une « séro-résistance secondaire » qui, comme la « primitive », réclamera les « traitements adjuvants ».

Accidents. — Au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale par le sérum anti-méningococcique, certaines accidents peuvent se produire.

Et d'abord les accidents communs à toute sérothérapie : accidents sériques et accidents anaphylactiques.

Les accidents sériques apparaissent vers le 8e ou 10e jour après la première injection. Ils consistent en urticaire et autres érythèmes, arthralgies, associés ou non à de la fièvre, de l'albuminerie. Ils sont surtout marqués quand des injections sous-cutanées ont complété le traitement intra-rachidien. Après leur apparition, le malade est certainement devenu sensible à une injection ultérieure.

C'est alors que peuvent se produire des accidents anaphylactiques généraux. Si le sérum doit être à nouveau employé, par exemple, au cours d'une rechute, il faudra pratiquer la manœuvre de Besredka qui n'est cependant qu'une protection relative du malade contre ces accidents.

Il convient de se rappeler dès le début du traitement que cette anaphylaxie peut exister à la suite de sérothérapies antérieures : une diphtérie, par exemple, que l'interrogatoire doit déceler dans les antécédents.

Mais, à côté de ces accidents banaux, cette sérothérapie peut provoquer «la méningite sérique » qui lui est propre. Celle-ci, après tout, ne traduit probablement que la création d'une anaphylaxie locale par l'injection du sérum dans l'espace sous-arachnoïdien (Hutinel et Darre ; Netter et Debré), une sorte de phénomène d'Arthus. D'autres auteurs, avec Sicard et Salin, veulent y voir une inflammation banale, suite de l'irritation locale.

Cliniquement, en tout cas, elle va se traduire par une reprise des signes méningés, associés ou non à des signes généraux de réaction sérique. Si, craignant une rechute, le thérapeute fait dans le rachis une nouvelle injection de sérum, le malade peut présenter, avec une extrême douleur, des troubles nerveux et respiratoires, une forte ascension thermique. Cet état alarmant disparaît en 12 à 48 heures, mais réapparaît, et est de plus en plus grave, à tout essai de renouveler cette thérapetique. Les ponctions lombaires montrent alors que le sérum, injecté à grand'peine, n'est plus résorbé.

Il importe donc de faire le diagnostic de cette méningite sérique afin d'éviter tout traitement intempestif. C'est l'affaire de la ponction lombaire laquelle ramène un liquide hypertendu, où l'albumine et le nombre des cellules, polynucléaires, sont augmentés ; mais des cellules sont intactes et le liquide amicrobien, la glycorachie normale. Le seul traitement à pratiquer est le drainage et tout rentre dans l'ordre en 12 à 24 heures.

CONCLUSION

En couclusion de l'étude de la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale, nous ne saurions mieux faire que de citer DOPTER dont la compétence est universellement reconnue. Il s'exprime ainsi à la fin de son volume sur « Le traitement de la méningite cérébro-spinale », publié en 1936 dans la collection « Les thérapeutiques nouvelles » :

« L'exposé qui précède montre à quel point l'application pratique de la sérothérapie anti-méningococcique est complexe... et se heurte souvent à des difficultés parfois peu aisées à surmonter ». Et, plus loin, il parle de « la nécessité d'avoir... à proximité un laboratoire... où trouver un bactériologiste compétent ».

De plus, il n'est peut-être pas absolument sans intérêt de signaler le caractère coûteux d'un pareil traitement : pour le seul sérum de la série systématique d'attaque, aux doses actuellement conseillées pour un cas grave, il faut compter une dépense d'environ 500 francs.

L'existence de très sérieux inconvénients au cours de la sérothérapie de la méningite cérébro-spinale fait bien comprendre l'intérêt de la sulfamidothérapie que nous allons maintenant étudier.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Généralités sur les Sulfamides

HISTORIQUE

DOMAGK, le 15 Février 1935, publiait dans la «-Deutsche Medizinische Wochenschrift » les résultats de ses premiers essais thérapeutiques, sur les streptococcies de l'animal, d'un corps nouveau : la sulfamochrysoïdine. Ce corps, synthétisé en 1932 par MIETZSCHE et KLARER pour l'industrie du colorant, avait déjà fait l'objet de quelques expériences in vitro et in vivo qui avaient passé complètement inaperçues.

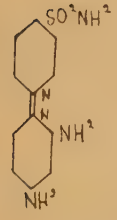
En Novembre de la même année, J. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI, BOVET, du Laboratoire FOURNEAU, annonçaient que, dans la molécule complexe de la sulfamido-chrysoïdine, une seule partie possédait essentiellement le pouvoir thérapeutique : la partie non colorante, corps nouveau qu'ils étudient sous le numéro d'ordre 1162 F. Cette découverte était d'autant plus sensationnelle que les recherches étaient jusqu'alors guidées par l'idée de l'importance des substances chromophores dans la lutte anti-infectieuse, par analogie avec la lutte anti-parasitaire.

La suite des recherches chimiothérapeutiques fit connaître de nombreux corps actifs dérivés du 1162 F. ; leur série est probablement loin d'être épuisée.

PHARMACOLOGIE

Chimie. — Voyons rapidement la filiation de ces corps chimiques :

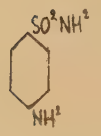
La SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE est un colorant azoïque qui teinte en brun-rouge.



Elle est constituée par deux noyaux benzène, reliés par une double liaison ; sur l'un est greffé en para un groupe sulfamidé, sur l'autre deux groupes aminés en ortho et para.

Cette substance a été employée en thérapeutique sous forme de chlorhydrate (Prontosil des Allemands ou Rubiazol des Français) ; puis sous forme de sulfamido-chrysoïdine carboxyle (azoïque IV de GIRARD ou Rubiazol II).

Le 1162 F. ou Para-Amino-Benzène-Sulfamide résulte de la scission de la double liaison avec conservation seulement du noyau sulfamidé.

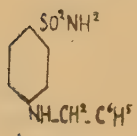


C'est ce corps qu'habituellement on nomme, par abréviation, « la Sulfamide », par opposition aux autres dérivés sulfamidés.

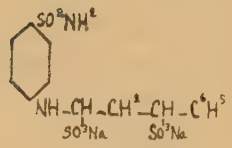
Il a été préparé dans le commerce sous des noms divers : Septoplix, Néo-coccyl, Prontosil album, Lysococcine, etc...

Les Dérivés de la Sulfamide peuvent se classer en deux séries : les uns résultent de substitutions sur le groupe aminé, les autres, de modifications sur le groupe sulfamidé.

A la première série appartiennent :



la Septazine ou 46 RP, dérivé benzylé



et son dérivé sodé, soluble : la Soluseptazine ou 40 RP.

Nous signalerons accessoirement un dérivé formaldéhyde-bisulfité étudié sous les numéros 38 RP et 109 M, spécialisé sous les noms de Pulmorex et Novamide.

A la seconde série appartiennent :

1° Les dérivés sulfonés.

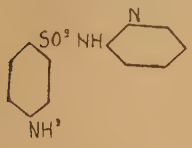
Ce ne sont pas à proprement parler des sulfamides, car le groupe sulfamide est remplacé par un autre groupe soufré. Jusqu'à présent, ces produits se sont montrés peu utilisables :

La diamino-diphényl-sulfone ou 1358 F de Tréfouël et Fourneau, très active, mais très toxique ;

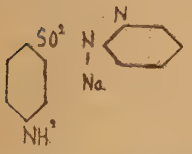
La di-p acétyl-amino-phényl-sulfone ou 1399 F, dérivée de la précédente, rendue moins toxique par blocage de la fonction aminée par un reste acétylé.

2° Les dérivés sulfamidés.

Ceux-ci sont obtenus non par suppression du groupe sulfamidé, mais par modification de ce groupe :



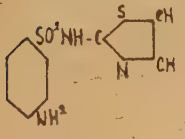
La α p amino-benzène-sulfamidopyridine ou, par abréviation, « sulfamidopyridine », étudiée sous le numéro M B 693 et spécialisée sous les noms de Dagénan (Spécia) ou Sulfapyridine (Zizine).



et son dérivé sodé, soluble : le Soludagénan

Nous signalerons accessoirement un corps obtenu par combinaison de deux molécules de 1162 F (Uliron), un dérivé acétylé (Albucid), et il en existe bien d'autres.

Retenons encore un corps récemment préparé par Spécia et qui



semble plein d'avenir : le p amino-benzène-sulfamidothiazol ou, par abréviation, « sulfathiazol », étudié sous le numéro 2090 RP et spécialisé sous le nom de Thiazomide.

Activité. — L'activité de ces divers sulfamides a d'abord été étudiée *in vitro*.

In vitro, la sulfamido-chrysoïdine n'agit pas. Il faut, pour qu'elle se montre active, qu'elle soit d'abord dédoublée en ses deux noyaux constitutifs. C'est alors la sulfamide qui agit.

La sulfamide, elle, est donc active in vitro. Cependant elle n'a pas d'action sur le microbe lui-même, mais en arrête les cultures. Ce fait est net surtout pour le streptocoque, le méningocoque, le gonocoque, le pneumocoque : à 1/10.000, elle les empêche de pousser (Fourneau, J. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet ; Colebrook, Buttle et O'Meara ; Long, Bliss et Feinstone ; Mayer ; Wengatz, etc...). Ces mêmes auteurs signalent le pouvoir bactériostatique sur les cultures de staphylocoque et de bacille d'Eberth, mais à plus forte concentration. Ce pouvoir paraît s'exercer aussi sur plusieurs anaérobies et même sur le bacille de Koch (Courmont, Morel et Perrier, confirmés par Rist).

Il semble que cette activité soit favorisée par une élévation de la température : Wengatz, Boak et Carpenter l'ont montré pour le gonocoque en portant la culture de 37° à 41°5. De même, l'adjonction au milieu d'extraits d'organe réticulo-endothélial (Osgood et Brownlee)

ou de sang total (Maegraith) rend plus énergique l'action des sulfamides ; il semble que ce résultat provienne essentiellement de la présence des leucocytes.

Ls sulfamides dérivés de « la sufamide » paraissent n'agir in vitro que dans la mesure où ils donnent naissance à de la sulfamide libre.

L'expérimentation sur les sulfamides a surtout été pratiquée *in vivo*. Rappelons en effet qu'historiquement c'est sur l'animal que les propriétés antiseptiques de ces corps ont été découvertes. De plus, beaucoup d'entr'eux, inactifs ou presque in vivo, donnèrent de bons résultats en pratique vétérinaire.

Voici, très rapidement et en suivant l'ordre chronologique, ce que permet de conclure ce mode d'expérimentation.

Le streptocoque est sensible à tous les sulfamides. Domagk, Levaditi et Vaisman l'ont montré pour la sulfamido-chrysoïdine ; d'ailleurs celle-ci n'agit pratiquement que sur ce germe. Les expériences de J. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet prouvent que la sulfamide est plus active encore. Mayer signale l'action de la septazine ; ce même auteur et Whitby celle du 693.

La gonococcémie de la souris, qui résiste aux azoïques, est guérie par la sulfamide (expériences de Levaditi et Vaisman, confirmées par Long et Bliss et par Cohn).

Sur le méningocoque, sont actifs surtout le 1162 (Proom ; Buttle ; Rosenthal, Bauer et Branham ; etc.) et le 693 (Levaditi et Vaisman). Ces derniers auteurs accordent aux azoïques un pouvoir à peu près nié par les autres.

Les pneumococcies animales, et spécialement de la souris, sont bien combattues par le 1162 et le 693. Les observations de Whitby montrent que la sulfamido-pyridine présente même une supériorité marquée sur la sulfamide dans ce cas. D'ailleurs la sensibilité au 693 n'est pas la même pour les pneumocoques de tous les groupes : d'après L. H. Schmidt, les groupes I et VII y sont très vulnérables, les groupes II et III médiocrement, les groupes IV, V et VI assez. Les azoïques et la septazine n'auraient pas grande action.

Les staphylocoques, moins sensibles aux sulfamides que les germes précédents, sont attaqués par les azoïques (Domagk), le 1162 (Buttle ; S. P. De et Basu ; Digonnet) et la sulfamido-pyridine (R. L. Mayer ; Digonnet).

Signalons, accessoirement, les expériences faites sur divers germes : activité légère du 1162 sur le bacille d'Eberth (Buttle) ; du 1162 et du 693 sur la colibacillose de la souris (Mayer), du 1162 et du 693 dans la prévention seulement du tétanos expérimental (Mayer).

Ajoutons que les sulfamides semblent agir aussi sur le bacille de la peste (Schutze ; P. Durand) et sur certaines anaérobies (Domagk ; Long et Bliss ; Buttle ; Mayer).

Enfin on a naturellement essayé de tourner cette arme nouvelle contre le bacille de Koch : les expérimentateurs ne sont pas d'accord quant aux résultats de leurs essais ; mais il ne semble pas qu'il y ait de ce côté un sérieux espoir.

Il n'existe pas, et il importe de le noter tout de suite, un parallélisme absolu entre ces résultats de pratique vétérinaire et ceux qui ont été obtenus en pathologie humaine.

Voies d'introduction. — L'emploi de ce nouveau groupe de médicaments chimiques pose avant tout la question de son mode d'introduction dans l'organisme.

La première voie employée qui est la plus commode et reste la plus utilisée, est l'ingestion. Nous verrons plus loin l'extrême diffusibilité du médicament qui explique l'efficacité de cette méthode simple. Mais il est des cas où d'autres voies s'imposent : si il y a intolérance digestive et que le malade vomit tout ou la plus grande partie de ce qu'il ingère ; si encore la sulfamidothérapie comporte essentiellement une indication locale (plaie infectée à saupoudrer de sulfamides en poudre, par exemple).

La voie rectale a été essayée : les suppositoires de 1162 amèneraient une résorption presque aussi bonne que l'ingestion (Gordowski), mais beaucoup plus lente ; les lavements de soludagénan ramené à 2 % n'ont donné que de médiocres résultats ; à la Médicale des Hôpitaux du 13 Septembre 1940, Rathery et ses collaborateurs préconisent l'emploi en lavements de poudre de sulfamides en solution gommeuse qui leur aurait réussi chez l'animal et en pratique médicale.

Les injections intra-musculaires sont précieuses dans tous les cas où l'ingestion est difficile. On emploie alors surtout les dérivés sodés du 693 (solution à 33 %) et de la septazine (solution à 6 %), les autres préparations injectables se présentant sous des dilutions beaucoup plus grandes. Le passage des sulfamides dans le sang est ainsi un peu plus rapide que per os (Durel et Mlle Allinne). Ces injections ne doivent

pas être faites dans les muscles trop grêles au risque d'accidents. Cette méthode sera spécialement indiquée quand on aura affaire à un malade chez lequel il serait difficile de vérifier les prises régulières du médicament per os.

L'injection intraveineuse de sulfamides se pratique surtout avec le 1162 ; la dilution en est extrême (0,85 %). La soluseptazine peut aussi être employée, moins heureusement qu'intramusculaire, d'ailleurs. Enfin le soludagénan à la dose de 2 grammes de produit actif dans 250 cc de sérum, a été injecté en une heure, en goutte-à-goutte veineux, avec de bons résultats (Le Bourdellès et Caroli). Il faudra, au cours de cette thérapeutique de sulfamides intraveineux, se méfier des crises nitritoïdes. De plus, la répétition de l'opération amène une sclérose veineuse qui pourra, par la suite, faire obstacle à ce mode de traitement.

La voie intrarachidienne comporte une seule indication : les méningites. Encore faut-il se rappeler l'extrême diffusibisilité des sulfamides qui fait que les enveloppes du cerveau sont rapidement atteintes par le médicament ingéré ou injecté dans le muscle ou le torrent circulatoire. Cette voie n'est donc formellement indiquée que si l'affection résiste à ces deux autres modes de pénétration dans l'organisme, le taux des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien restant alors trop faible. Dans ce cas on a employé surtout, vu sa dilution, le 1162 injectable ; à défaut, la soluseptazine ramenée de 6 à 3 % ou le soludagénan ramené de 33 à 5 %. Nous verrons plus loin les dangers que comporte cette méthode.

Au cours des pleurésies purulentes où parfois la perméabilité pleurale au médicament est diminuée, on pourra avoir intérêt à injecter in situ du soludagénan à la dose de 1 ou 2 grammes par jour pendant 3 à 5 jours. La dilution employée sera variable selon la quantité de pus présente dans la cavité, quantité dans laquelle le produit actif va se diluer. Les résultats sont d'ailleurs médiocres (Guéret).

Enfin pour des plaies infectées, des ulcères cutanés, on aurait obtenu des résultats encourageants par des pommades, des solutions ou des poudres à base de Rubiazol, Septazine et 1162-F (Mathieu). Des solutions auraient également été employées avec succès en injections dans les articulations infectées, les paquets ganglionnaires et, en pulvérisation, dans les rhino-pharyngites.

En résumé, les succès de la thérapeutique sulfamidée en a fait, pour certains, une panacée universelle et on a essayé d'introduire ces corps nouveaux dans l'organisme par toutes les voies. De celles-ci, trois sont essentielles : orale, intramusculaire et intrarachidienne, l'ingestion restant toujours préférable quand elle est possible.

Répartition dans l'organisme. — Une fois introduits dans l'organisme, les sulfamides diffusent extrêmement vite. On peut les mettre en évidence dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien une heure après l'absorption par os.

Une méthode très simple, colorimètrique, en permet le dosage : la diphényl- naphtyl-amine forme, avec la sulfamide, une combinaison rouge foncé soluble (Marshall ; Emerson et Cutting ; Fuller ; Proom). Pour les sulfamides dérivés, la méthode de dosage reste la même ; seul, naturellement, l'étalon traité par le même réactif change ; d'ailleurs, ces dérivés libèrent du 1162 et c'est lui que l'on dose (Lockwood et Molitor). Quant à la sulfamido-chrysoïdine, on peut la doser directement par colorimétrie, après extraction par la méthode de Lachaux (Fabre).

Ces modes de dosage ont permis d'étudier, dans les liquides de l'organisme, la concentration maxima du principe actif. Celle-ci, après une ingestion, est atteinte au cours de la 3^{e} ou 4^{e} heure pour la sulfamidémie et la sulfamido-pyridinémie ; mais elle ne persiste que jusqu'à la sixième heure, vu l'extrême diffusibilité du médicament et la rapide élimination urinaire qui en est la conséquence (Lucas et Mitchell ; Durel). Or les expériences ont montré que le pouvoir antiseptique est fonction de la concentration du sulfamide (May, Prunet, Froyez, et Genevrier ; et surtout Martin, Sicard et Bourcart qui expliquent certaines rechutes par la baisse trop précoce de la concentration sanguine en sulfamide).

Le but de la thérapeutique doit donc être de maintenir, au moins pendant une partie du traitement, la plus grande concentration possible, dans le milieu intérieur. Cet objectif ne pourra être atteint que par la prise fractionnée et continue du médicament (nouvelle confirmation de la supériorité de l'administratoin per os).

Quant à la quantité à administrer, elle est limitée, sans même atteindre les doses toxiques, par la constatation suivante : au-dessus d'une certaine dose, le rapport de l'activité du produit à la quantité ingérée diminue. C'est qu'alors la capacité de résorption de l'intestin a été dépassée et une partie de la dose ingérée se retrouve dans les fèces (Durel et Mlle Allinne).

Il est médicalement très intéressant de noter un fait mis en évidence par la même méthode de dosage : la concentration maxima en sulfamide est atteinte presque en même temps dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ; elle est aussi quantitativement à peu près égale dans ces deux liquides. Donc, comme le fait remarquer Savy : « Pour les sulfamides, la barrière méningée n'existe pas ».

Les autres modes d'absorption du médicament ont donné, aux recherches sur la concentration maxima, les résultats suivants : le 693, administré en intra-musculaires, atteint son taux maximum dans le milieu intérieur au bout d'une heure et ce taux est sensiblement le même que celui qu'on obtient après ingestion de la même quantité (Durel, Halpern, Dubost et Melle Allinne). L'administration intra-veineuse entraîne immédiatement — c'est de toute évidence — la concentration sanguine maxima qui peut alors être très élevée.

Remarquons enfin que, quelle que soit la voie d'introduction employée, on retrouve le 1162 et le 693 dans tous les liquides de l'organisme : lait, sueur, larmes, humeur vitrée, sécrétions génitales (Farrel, Liman et Youman) et même, mais avec une moindre régularité, dans les liquides pathologiques : ascite, pleurésie, etc...

Elimination. — L'élimination des sulfamides introduits dans l'organisme se fait, normalement, à peu près intégralement par les urines. C'est ainsi que Marshall, Emerson et Cutting ont observé que 90 % de 1162 ingéré passaient dans les urines dans les 24 heures de l'absorption. Durel fait la même observation pour le 693. Mais il n'en est pas de même si l'ingestion a porté sur des doses très élevées ; dans ce cas, comme nous l'avons vu plus haut, l'organisme se débarrasse par les fécès du produit en excédent que la muqueuse digestive n'a pas résorbé. Au total, et quelle que soit la dose de la prise, celle-ci est complètement éliminée en 48 à 72 heures après l'ingestion. Il importera de se souvenir de ce fait pour déterminer l'intervalle qui doit séparer deux cures successives.

Lorsqu'on introduit les sulfamides dans l'organisme par une autre voie que l'ingestion, on obtient, comme nous l'avons vu, plus rapidement la concentration sanguine maxima. A partir de ce moment, l'élimination, vers les sécrétions émonctoires, du médicament arrivé au sang se fait comme ci-dessus. Donc le temps qui s'écoule entre l'administration du produit et son élimination est à peine plus court qu'après prise per os.

Enfin il ne faut pas oublier deux facteurs importants de l'élimination urinaire des sulfamides : le fonctionnement rénal et la diurèse.

Il est évident qu'un filtre rénal insuffisamment perméable retiendra plus longuement le sulfamide dans l'organisme ; aussi la courbe de concentration sanguine qui, d'abord, s'est élevée plus rapidement et plus haut que normalement va-t-elle ensuite tendre plus lentement au zéro.

La diurèse est conditionnée par le volume de liquide ingéré. Molitor et Robinson ont montré que son augmentation entraîne une accélération de l'élimination des sulfamides. On comprend l'intérêt de ce fait : il permet, en cas d'accident de la sulfamidothérapie, d'amener une rapide amélioration en faisant boire abondamment le malade. Il faudra y penser aussi dans le traitement des infections rénales par les sulfamides : pour que ceux-ci agissent, il convient, au contraire, de réduire le volume des boissons afin d'obtenir une forte concentration urinaire du médicament (Lucas et Mitchell) ; mais évidemment, il est des limites à cette manière de faire et nous y reviendrons plus loin.

Mécanisme d'action. — Le mécanisme de l'action des sulfamides introduits dans l'organisme a d'emblée paru complexe.

Et d'abord, quel en est le principe actif ?

Rappelons que la sulfamido-chrysoïdine, inactive in vitro sur le streptocoque, donne in vivo de bons résultats. Rappelons aussi que les sulfamides dérivés ne se montrent actifs in vitro que dans la mesure où ils libèrent de la sulfamide. Ces premières données expérimentales ont fait soupçonner qu'au cours de toute sulfamidothérapie, c'est la molécule de 1162 qui agit (Durel). Cette opinion est corroborée par le fait que l'administration de sulfamido-chrysoïdine à un malade permet de retrouver du 1162 dans ses urines. Enfin l'action bactériostatique in vitro ne serait obtenue qu'à partir d'une concentration de 1162 égale à celle qui est nécessaire dans le sang d'un malade pour vaincre une infection au même germe.

A cette façon de voir généralement admise semble s'opposer le fait que la sulfamido-chrysoïdine per os qui possède une réelle activité sur certaines infections surtout strepcococciques, ne subit qu'une dissociation minime dans l'intestin ; comme celle-ci ne s'opérerait pas dans les tissus, la formation de 1162 F est donc minime. Bien plus, l'action d'une molécule de cet azoïque serait supérieure à l'action d'une quantité de 1162 égale à celle qui est contenue dans sa formule.

Quel est le mécanisme de cette action ?

L'expérimentation in vitro a montré à de nombreux auteurs que les médicaments de cette nouvelle classe ne sont pas bactéricides, mais seulement bactériostatiques : ils ralentissent et affaiblissent les cultures, ils freinent la reproduction du microbe (Long, Bliss et Feinstone ; L. K. Wolff). Mais ce dernier ne paraît pas profondément atteint, car, après un passage sur milieu sulfamidé, le repiquage donne une culture aussi vigoureuse que celle qu'on obtiendrait avec un germe neuf.

Aux très fortes doses cependant, MEERSSEMAN aurait observé une action bactéricide sur le streptocoque ; mais c'était à des concentrations dépassant de beaucoup le taux maximum de la sulfamidémie que permettent d'atteindre les doses thérapeutiques.

MACLEOD et DADI pensent que l'action des sulfamides sur les cultures microbiennes consiste à créer des troubles du métabolisme du germe. Celui-ci serait alors dans l'impossibilité de fabriquer certains produits nécessaires à sa croissance, telles les ferments ; les catalases surtout feraient défaut et cette absence conditionnerait l'accumulation de peroxyde d'hydrogène qu'on peut mettre en évidenc dans les cultures ainsi traitées (LOCHE, MACLEOD et GORDON).

Un autre signe d'atteinte du microbe par les sulfamides serait son incapacité à s'encapsuler ; LEVADITI a observé le fait pour le streptocoque, TELLING et GLIVER pour le pneumocoque. Ce défaut d'encapsulation rendrait le germe plus vulnérable.

Enfin LEVADITI, VAISMAN et REINIE, travaillant sur la péritonite pneumococcique de la souris, ont montré que l'animal meurt de son infection alors que tous les microbes sont lysés, donc, semble-t-il, par la libération d'endotoxine. Or cette mort peut être évitée à ce moment par la sulfamidothérapie. Celle-ci aurait-elle donc une action anti-toxique ?

De l'ensemble de ces faits est née une théorie du mécanisme d'action des sulfamides dans l'organisme : ils affaibliraient la vitalité du germe et diminueraient la toxicité de ses sécrétions de telle sorte que les moyens naturels de défense de l'organisme en viendraient plus facilement à bout.

En faveur de cette conception milite le fait, singulier en chimiothérapie, de l'immunité acquise que laisse à la souris ou au lapin une atteinte penumococcique vaincue avec l'aide de la sulfamidothérapie.

Mais à cette manière de voir s'oppose celle que soutient R.-L. MAYER. Pour lui, les sulfamides se transformeraient dans l'organisme en une substance directement bactéricide. Cette hypothèse expliquerait que la sulfamide est moins active sur une culture microbienne que le sang d'un sujet traité par ce médicament (Expérience de FLEMING et de MEERSSEMAN). Retenons en faveur de cette seconde conception le retard de l'action du 1162 dans l'organisme — retard qui correspondrait au temps nécessaire pour sa transformation en produit actif, — ainsi que l'absence de proportion directe entre la concentration de 1162 dans le milieu intérieur et son activité.

Cette substance directement bactéricide serait, pour R.-L. Mayer, un produit d'oxydation qui se forme avec d'autres en mettant le 1162 en présence de tissus vivants ou de bactéries. Des produits ainsi formés, Mayer retient surtout le p hydroxyl-amino-benzène-sulfamide qui a sur les cultures microbiennes une action bactéricide intense et immédiate. Marshall a vérifié ce fait et précise que cette action se produit à des dilutions 10 fois plus grandes que celles qui sont nécessaires pour le 1162. Du même coup, la cyanose habituelle aux malades traités par la sulfamide s'explique : l'oxydation qui rend se produit actif peut se faire aux dépens de l'hémoglobine ; la méthémoglobine ainsi formée deviendrait donc le témoin de l'activité du médicament.

Si tout se passe comme nous venons de l'exposer, il pourrait y avoir intérêt à fournir directement à l'organisme la substance active elle-même. L'expérience a montré qu'il n'en est rien : le p hydroxyl-amino-benzène-sulfamide est fixé par le pigment sanguin. Pour être actif, il doit entrer au contact du germe à mesure qu'il est libéré par l'oxydation du 1162. Disons enfin que cet hydroxyl-amino-benzène-sulfamide n'a jamais été mis en évidence dans les tissus au cours de l'expérimentation in vivo et que les sulfamides les plus actifs ne sont pas les plus cyanosants.

En conclusion : la théorie de R.-L. Mayer de l'activité des sulfamides par leur transformation dans l'organisme en une substance directement bactéricide n'est encore qu'une hypothèse bien séduisante.

Toxicité. — La faible toxicité des sulfamides est un fait qui frappe au cours de l'expérimentation sur les animaux de laboratoire. On a pu, par exemple, administrer en une prise 1 gr. 50 à 2 grs de 1162 par kilo de poids à des chiens en ne tuant que la moitié des animaux en expérience.

Les signes d'intoxication aiguë sont alors essentiellement des troubles nerveux : convulsions auxquelles peuvent faire suite de la raideur généralisée et des paralysies sphinctériennes (Halpern et Mayer ; Marshall ; Hawking ; etc.). Dans les cas non mortels, tout est rentré dans l'ordre en 10 à 12 heures.

Chez le cobaye, les doses massives de 1162 amènent des troubles de la régulation thermique : l'animal se refroidit progressivement jusqu'à la mort.

L'autopsie montre des lésions nerveuses, corticales et médullaires (corne antérieure de la moëlle) (Hawking).

Cette intoxication aiguë s'obtient d'autant plus difficilement qu'on s'abaisse plus dans l'échelle des êtres.

L'intoxication chronique, par administration prolongée de sulfamides, n'a guère été décrite. Le seul trouble observé par MARSHALL est une diminution momentanée de la filtration glomérulaire pour les grosses doses.

L'expérimentation n'a jamais montré aucun des accidents qui ont été signalés en clinique : anurie, troubles sanguins et de la spermagénèse, etc...

Les sulfamides représentent donc une nouvelle classe de médicaments très actifs en même temps que peu toxiques. Aussi vont-ils présenter un puissant intérêt thérapeutique.

Nous allons étudier les règles générales qui président à l'établissement d'un traitement sulfamidé.

RÈGLES GÉNÉRALES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Choix du sulfamide. — En présence d'un cas à traiter, il faudra d'abord choisir, parmi les sulfamides à notre disposition, celui qui, le plus probablement, agira sur l'infection en cause : par exemple, il sera bon de se rappeler que le 693 est expérimentalement plus actif sur le pneumocoque que le 1162 ; celui-ci, au contraire, agit mieux contre le streptocoque. Redisons cependant qu'il n'existe pas un parallélisme absolu entre les résultats de l'expérimentation et ceux que donne la clinique. Aussi, actuellement, notre choix est-il en grande partie dicté par l'expérience clinique déjà acquise.

S'il s'agit d'une infection pneumococcique, on emploiera le dagénan.

EVANS et GAISFORD publient une statistique de 200 cas de pneumonie : 100 ont été traités par les méthodes ordinaires et la mortalité de ce lot est de 27 % ; pour les 100 autres, traités avec du 693, la mortalité est de 8 % quoiqu'il s'agisse d'un lot à peu près comparable.

Le même médicament a été employé dans la pneumonie des noirs, habituellement si grave, par FORT, FERRY et BERGER qui signalent 7 guérisons dans leurs 7 premiers essais.

Dans les pleurésies purulentes à pneumocoques, les résultats sont beaucoup moins constants (GUÉRET ; TROMPETER).

Dans les otites du nourrisson, certains spécialistes affirment avoir réduit par ce sulfamide le nombre des antrites à opérer et prévenu des méningites otogènes.

La méningite une fois déclarée, la thérapeutique au dagénan abaisse la mortalité effroyable de cette affection : de nombreux cas ont été signalés où le 693 a retardé la mort (May ; Durel ; Mme Bertrand-Fontaine et Schneider) ; parfois même il apporte la guérison (Reid ; Cunningham ; Caussade, Weimann et Thomas ; Moulonguet et Lemoyne ; Bolzinger ; etc.). L'observation de Cunningham est particulièrement intéressante : elle montre un succès du dagénan là où le septoplix ne semblait pas agir.

De même le 693 a donné des résultats heureux dans des cas de speticémie à pneumocoques alors que celle-ci est habituellement réfractaire au 1162 (Dyke ; Ducuing ; Guéret).

L'action des sulfamides dans les infections gonococciques a été étudiée surtout par Durel. Il en arrive à la conclusion que le 693 permet de traiter la blennoragie masculine sans l'aide de soins locaux et durant 15 jours ou 3 semaines seulement. De plus, il évite ainsi dans plus de 95 % des cas les complications habituelles.

Dans la blennoragie génitale féminine, où les soins locaux restent nécessaires, les guérisons s'obtiennent dans 85 % des cas après un traitement de même durée (résultats confirmés par Favre ; Gate ; Jambon ; etc.).

Les autres sulfamides donnent, dans l'un et l'autre cas, de moins beaux résultats.

Au contraire des affections précitées, les streptococcies paraissent surtout sensibles à l'action du 1162. Avant la découverte de la sulfamide, la sulfamido-chrysoïdine avait déjà beaucoup amélioré le pronostic des érysipèles et de l'infection puerpérale. Pour cette dernière, la sulfamidothérapie a fait passer la mortalité de 23 % à 5 % (Colebrook). Ce résultat est si net que l'administration préventive de la sulfamide aux femmes en couches a été introduite, et avec les meilleurs résultats, dans nombre de services d'accouchement : la statistique des 9 premiers mois de 1937 pour la Clinique Tarnier (Thèse de Picot) donne 3,13 % de suites de couches fébriles chez les femmes ainsi traitées contre 13,93 % chez les témoins.

Dans les autres septicémies à streptocoques, Vachon et Gonnet, comme Huber, Floranel et Duperret, ont obtenu des succès mais ceux-ci ne sont pas constants (May ; Durel et Gournay).

Dans la scarlatine, la sulfamide raréfierait sensiblement les complications.

Dans l'endocardite maligne lente, des succès partiels ont été obtenus par la sulfamidothérapie ; c'est surtout le 693 qui agit et qui, déjà in vitro, paraît le sulfamide le plus actif sur le streptocoque viridens (Ellis ; Ravina ; Durel ; Savy ; Barnett ; etc.).

La méninigite purulente à streptocoque, généralement otogène, est très heureusement influencée par toute sulfamidothérapie, mais surtout par le 1162 (Causse ; Néal ; Martin et Delaunay ; Hubert et Devernoix ; Gaertner).

Il en est de même pour la pleurésie purulente à streptocoque (Tixier et Eck ; Barbier ; Lacaille ; Beltramelli ; Trompeter ; Lévy-Valensi ; Germain ; Laferre).

Quant aux résultats obtenus par la sulfamidothérapie au cours des infections méningococciques, nous n'y insisterons pas ici, puisque cette question fait l'objet du chapitre suivant de notre thèse.

Choix de la voie d'introduction. — Le mode d'introduction du corps chimique dans l'organisme est la seconde question que pose la sulfamidothérapie.

L'ingestion, dans tous les cas où elle est possible, est, par sa simplicité, la méthode à préférer. Nous avons dit plus haut combien l'extrême diffusibilité de ce produit s'y prête. On trouve dans le commerce tous les sulfamides présentés en comprimés ingérables. Il y aura souvent intérêt à les administrer chez l'enfant, pour masquer leur goût et leur consistance, sous forme de poudre enrobée par exemple dans de la confiture.

Mais il est des cas où cette voie devient impossible : le malade est dans le coma ; le malade vomit tout ce qu'il absorbe. Il faudra donc introduire le médicament par un autre procédé.

L'injection intra-musculaire pourra alors lui être substituée. Elle est surtout employée pour le 693 en dérivé sodé. Ce soludagénan est présenté en solution suffisamment concentrée (1 gr. dans 3 cc) pour permettre une administration pratique, en doses légèrement inférieures à celles que l'on donne per os. Le produit est peu irritant, donc les accidents locaux très rares.

La même injection peut se faire à la sulfamido-chrysoïdine ou à la soluseptazine.

Quant au 1162 injectable, il n'est pas intéressant dans ce cas à cause de son extrême dilution (0,8 %).

Au contraire et pour cette même raison, il est le produit de choix pour l'injection intra-veineuse. Il s'emploie alors tel quel.

Le Bourdelles et Caroli publient de beaux résultats obtenus dans la méningite cérébro-spinale par veinoclyse au soludagénan dilué. Alors que cette voie est généralement adjuvante à l'ingestion ou à l'injection intra-musculaire, ces auteurs l'ont utilisée seule.

L'administration rectale des sulfamides comme voie complémentaire sera rarement choisie. Jusqu'à présent, elle n'a guère donné que des résultats inférieurs à ceux qu'on obtient par les autres méthodes adjuvantes. Peut-être en sera-t-il autrement quand le procédé à la suspension gommeuse (Rathery et collaborateurs) aura été plus souvent pratiqué.

Certains cas commandent l'emploi de sulfamides en traitement local, tels la méningite, la pleurésie purulente et surtout l'abcès ganglionnaire, au cours desquels on injecte un dérivé soluble in situ. Le seul qu'on puisse employer sans incident en intra-rachidienne est le 1162 ; le 693, même diulé, est trop irritant, comme nous le verrons longuement plus loin.

Enfin certaines thérapeutes saupoudrent les plaies infectées avec des sulfamides pulvérulents : les résultats obtenus par cette méthode seraient intéressants (Gate, Cuilleret et Mathieu).

Posologie. — Une fois fait le choix du sulfamide et de son mode d'introduction dans l'organisme, il reste à en déterminer la posologie.

Ce troisième temps de l'établissement du traitement est en partie conséquence des deux premiers ; mais il dépend aussi de la gravité de la maladie.

Actuellement on en est encore à une période des tâtonnements. Le fil conducteur est le dosage du sulfamide dans le milieu intérieur, le sang surtout.

Mais ce dosage reste évidemment impraticable dans la plupart des cas. Aussi Durel a-t-il étudié sur de nombreux malades, d'une part, la sulfamidémie nécessaire pour neutraliser le germe de l'infection en traitement, d'autre part, la posologie qui permet d'atteindre à cette sulfamidémie.

Voici le tableau des résultats ainsi acquis :

	Sulfamidémie	Dose journalière
	pour le 1162	
Cas ordinaires	5-10 mgr/litre	3-6 gr.
Cas graves	10-15 —	6-10
	pour le 693	
Cas ordinaires	4-6 mgr/litre	3-4 gr.
Cas graves	8-10 —	5-8

Grâce à ces données, DUREL a pu établir un certain nombre de « traitements-types » — applicables surtout au dagénan — entre lesquels le thérapeute devra choisir compte tenu de la gravité de la maladie :

Posologie I : 2^3 ; 1^3 ; $0{,}50^3$.

Posologie II : 3^3 ; 2^3 ; 1^3.

Posologie III : 4^2 ; 3^3 ; 2^4 ; 1^5.

Posologie IV : Soit { 3^1 ; 4^1 ; 6^2 ; 5^2 ; 4^2 ; 3^2 ; 2^2 ; 1^2. / 8^1 ; 7^1 ; 6^2 ; 5^2 ; 4^2 ; 3^2 ; 2^2 ; 1^2.

La dose journalière est exprimée en grammes avec, en exposant, le nombre de jours pendant lesquels cette même dose est administrée.

La polosolige I est réservée aux maladies très sensibles au traitement sulfamidé, les types II et III sont ceux qu'on emploie le plus habituellement ; la posologie IV n'est que pour les cas graves. Sa première modalité n'est plus guère employée ; elle était destinée à tâter la sensibilité du sujet à une époque où on se méfiait des accidents de la médication sulfamidée.

Si la posologie varie avec la gravité du cas, elle est fonction aussi du sulfamide employé : la sulfamido-chrysoïdine et la septazine s'emploient à des doses moindres que la sulfamide et la sulfapyridine. Pour le 1162, la dose thérapeutique maxima est de 6 à 10 grammes ; alors que pour le 693 (types posologiques de DUREL), on dépasse rarement 5 à 8 grammes.

Enfin la posologie n'est pas la même pour l'enfant et pour l'adulte. D'après DUREL, une dose de

3 gr. chez l'adulte correspond à 1,50 chez l'enfant de 5 à 10 ans et 0,75 chez le nourrisson.

5 gr. chez l'adulte correspond à 3 à 4 gr. chez l'enfant de 5 à 10 ans 1,50 chez le nourrisson.

Mais il paraît plus logique de rapporter la dose au poids du sujet. Rappelons que le rein de l'enfant est plus perméable que celui de l'adulte ; c'est pourquoi ,d'après DUREL, on peut indiquer pour la dose maxima dans une journée les chiffres suivants calculés en centigrammes par kilo de poids :

	1162		693	
	Cas ordin.	Cas graves	Cas ordin.	Cas graves
Adultes	6	12-15	5	10-12
Enfants	10	20	8	15
Nourrissons	15	30	12	25

Marquezy a donné sans accident à des nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale un traitement du type II de Durel, à savoir : 3^3 ; 2^3 ; 1^3.

Conduite du traitement. — Nous avons vu que la sulfamidémie maxima est d'autant plus précoce après ingestion d'une dose unique que celle-ci est plus massive. Il y aura donc intérêt à administrer de fortes quantités du médicament comme dose d'attaque. Actuellement, on admet que cette première prise, préalable au traitement-type choisi, doit être de la moitié de la dose prévue pour les 24 heures — ou même de la dose entière, d'après Waghelstein — : par exemple, si la posologie III paraît correspondre à la gravité du cas, le sujet prendra 2 gr. à la première prise ou en prises très rapprochées, puis 4 grammes dans les 24 heures suivantes.

Etant donné la rapidité de l'élimination rénale des sulfamides, la concentration sanguine maxima obtenue après une prise isolée est fugace ; aussi l'administration du médicament doit-elle être fractionnée et continue.

Elle se fait habituellement par comprimé (0,50 gr.) ou demi-comprimé chez l'adulte, par quart chez l'enfant. Dans les cas graves, il ne faudra pas hésiter, même la nuit, à réveiller le malade toutes les 2, 3 ou 4 heures.

Les schémas posologiques de Durel montrent que le traitement, en général, doit être dégressif.

La prudence semble excessive qui fait tâter la tolérance du sujet avant l'administration de fortes doses du médicament : les accidents de la sulfamidothérapie, nous le verrons, sont rares et bénins. Au contraire, de premières prises minimes sont sans action curative et font perdre un temps précieux. De plus, si le traitement est continué quelque temps à doses thérapeutiquement insuffisantes, il risque de se créer des races microbiennes sulfamido-résistantes (Martin ; Robert Clément).

Le traitement aux sulfamides doit être court.

Ordinairement, il ne dépasse pas les 10 jours, sauf, parfois, dans les pneumococcies et les méningites purulentes. En effet, quand le traitement doit agir, c'est dès les premiers jours que l'amélioration se marque ; alors que, dans les cas sulfamido-résistants, l'administration prolongée du médicament expose le malade aux rares accidents signalés au cours de la sulfamidothérapie (Borst ; Berg et Holtzmann).

Ces accidents, enfin, imposent au sujet traité qui doit être mis au repos dès le début de la cure, une surveillance médicale régulière.

ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

La sulfamidothérapie peut être à l'origine d'accidents. Ceux-ci ont surtout été étudiés par Benda et Palazzoli et par Martin et Delaunay, qui les classent en accidents immédiats, précoces et tardifs.

Accidents immédiats. — Ils peuvent se déclencher dès les premières heures du traitement. Ils consistent essentiellement en troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie et gastralgie, cette dernière pouvant apparaître même par administration parentérale de sulfamides. Ils peuvent être améliorés par l'absorption concomitante de bi-carbonate de soude.

La céphalée et l'asthénie sont surtout fréquentes par le traitement au 1162.

C'est à cette époque aussi de la cure qu'appartiendraient les troubles urinaires. En réalité, ils sont très rares.

Un cas d'anurie a été signalé par Bouchard, au cours d'un traitement au 1162 ; anurie transitoire d'ailleurs, comme celle de P. Verrière. Cette dernière nécessita une décapsulation ; mais le cas est douteux, le malade ayant été traité au proto-iodure de mercure en même temps qu'au dagénan.

L'oligurie est plus fréquente (Delille). C'est là un signe à ne pas négliger, car l'élimination du sulfamide ne se fait plus normalement et l'organisme peut en être intoxiqué.

L'hématurie, parfois observée au cours du traitement sulfamidé, et surtout par le 693, pourrait ressortir, comme d'ailleurs les deux symptômes précédents, à l'élimination rénale du sulfamide sous forme de petits cristaux qui irritent ou même blessent les voies urinaires. Ces précipitations de sulfamide dans les urines s'observent quand le liquide absorbé en même temps que le médicament a été trop réduit. Il faut donc surveiller la boisson du malade afin qu'elle soit suffisante.

Il nous paraît important d'insister sur l'inocuité des sulfamides vis-à-vis des reins pour contrebattre l'idée préconçue qui fait que tant de traitements sont entrepris à doses insuffisantes. En effet, non seulement on n'a jamais observé de néphrite créée par cette médication, mais encore elle a donné de beaux résultats dans le traitement de certaines infections rénales. Martin et ses collaborateurs sont, sur ce sujet, catégoriques : « Ce médicament, indiscutablement, n'est pas

toxique pour les reins ». Ces auteurs ont observé des cas où l'albuminurie et l'élévation de l'urée sanguine au cours de maladies infectieuses disparaissaient sous l'action du traitement sulfamidé. Tixier est aussi net : il n'a jamais rencontré chez les nombreux enfants qu'il a ainsi traités ni albuminurie, ni cylindrurie, et même il a obtenu un succès par la sulfamidothérapie au cours d'une néphrite hématurique secondaire à un adéno-phlegmon de l'aisselle avec érysipèle du thorax.

Monte-Salvin, comme Decoux, signale l'apparition possible dès le début du traitement d'accidents du type anaphylactique : urticaire, œdème de la face et du scrotum, fièvre, hypotension, prurit, larmoiement, éternuments, etc...

Accidents précoces. — Les accidents dits « précoces » sont ceux qui apparaissent après les premières heures du traitement et pendant les 8 à 10 premiers jours, c'est-à-dire, pratiquement, pendant toute la durée d'une cure normale.

Notons surtout la cyanose, très fréquente par tous les sulfamides — et plus encore par les sulfones —. Au 1162, elle existerait dans plus de la moitié des cas (Colebrook et Purdie) ; Long et Bliss l'auraient même retrouvée dans 90 %.

Nous avons dit plus haut sa pathogénie : elle est causée par la méthémoglobine dont la formation dans le sang serait le témoin de l'activité de la sulfamide. Quant à la sulfhémoglobinémie, dont 12 cas seulement ont été mis jusqu'ici en évidence, elle ne donnerait une cyanose qu'à condition que 30 % de l'hémoglobine se présente sous cette forme (Pauliac). Elle résulterait de la transformation de la méthémoglobine sous l'action catalysatrice des sulfamides, permettant la fixation du soufre ; celui-ci peut être apporté par les médicaments associés (sulfate de soude, etc...), mais provient surtout du SH^2 intestinal dont la formation est favorisée par l'administration de purgatifs (Discombe).

La cyanose de la sulfamidothérapie est bénigne, bien que parfois très foncée. Elle disparaît spontanément dans les 2 ou 3 jours après cessation du traitement et parfois même en cours de cure. Elle ne justifie pas généralement une interruption de celle-ci. Tout au plus peut-il être parfois indiqué, quand elle est très marquée, de substituer le 693 au 1162.

Les éruptions cutanées se voient, pour Durel, dans 6 % des cas. Ce sont souvent des « érythèmes du 9e jour », apparaissant dans les conditions que Millian a mises en évidence pour les arséno-benzols.

Ces accidents seraient plus précoces au cours de traitements par injections, quel que soit l'ailleurs le sulfamide employé. Ils semblent en rapport surtout avec une sensibilité individuelle à toute chimiothérapie.

Cliniquement, il s'agit d'érythème morbiliforme, parfois scarlatiniforme, et alors il desquame, parfois urticarien et il s'accompagne de prurit. D'autres formes moins fréquentes ont été décrites : bulleux, varioliforme et même hémorragique. D'ailleurs, il n'est pas rare, quel que soit le type de l'éruption, d'y rencontrer quelques éléments purpuriques en rapport avec le syndrome de fragilité vasculaire que certains auteurs ont mis en évidence au cours de cette médication (Durel et Pellerat).

Les érythèmes du 9e jour s'accompagnent généralement d'une poussée thermique qui parfois se présente isolément (May et collaborateurs ; Lelong et Tetreau). Long et Bliss auraient rencontré dans 6 % de leurs cas de méningite cérébro-spinale traités par les sulfamides un accès de fièvre à 39-40° vers le 7e ou 10e jour du traitement. Ceci leur fit craindre une rechute, diagnostic qui put être écarté par un liquide clair et une absence de reprise des signes méningés. L'examen général fut complètement négatif, et, sans qu'ils interviennent d'aucune façon, tout rentra dans l'ordre en quelques jours.

Les troubles digestifs n'apparaissent parfois qu'à la seconde semaine du traitement.

L'ictère est très rare (0,6 %, d'après Long et Bliss). Garvin signale un cas mortel où s'était installée une insuffisance hépatique après traitement à la sulfamide. Cline publie un cas d'atrophie jaune aiguë mortelle, mais où les doses thérapeutiques du 1162 furent certainement dépassées.

Habituellement, les rares ictères de la sulfamidothérapie sont de type hémolytique. Ils s'accompagnent d'anémie, parfois grave. Ils sont le fait du 1162 et, plus rarement, du 693.

On a beaucoup discutée de l'action des sulfamides sur la spermatogénèse. D'aucuns les accusaient d'être stérilisants par azoospermie. En réalité, il semble qu'il existe bien, au cours du traitement, une diminution des spermatozoïdes ; mais elle est transitoire (Palazzoli ; Levaditi ; Durel ; Pautrier, Laugier et Boy ; etc...) et résulterait de leur lyse périphérique et non de troubles de leur genèse (Palazzoli ; Nitti, Bovet et Levinson).

Accidents tardifs. — Les accidents tardifs de la sulfamidothérapie ne se voient que dans les traitements prolongés ; c'est dire qu'ils deviennent de plus en plus rares à mesure que se précisent les indications

de cette thérapeutique. Ils sont vraisemblablement d'ordre toxique et portent essentiellement sur les éléments du sang : ce sont l'anémie et l'agranulocytose.

Nous avons déjà parlé de la première. Elle se rencontrerait chez 2,4 % des adultes et 2,3 % des enfants (JENNINGS et SOUTHWELL-SANDER).

L'atteinte de la série blanche est beaucoup plus fréquente.

En réalité, on observe habituellement au cours du traitement sulfamidé prolongé une leucopénie portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles et descendant rarement au-dessous de 4.000. Cependant dans 0,3 % des cas (LONG et BLISS), il y aurait agranulocytose. Une quinzaine de cas mortels en ont été rapportés (FROST ; YOUNG ; MODEL ; BORST ; etc...).

Cette affection ne serait pas conditionnée par des lésions de la moëlle osseuse, mais résulterait de la destruction périphérique des polynucléaires (BRUUN). Actuellement, on admet avec FITZ et HUGH et avec TZANCK qu'il s'agit là d'un phénomène allergique d'un mécanisme comparable à celui que MILIAN attribue aux agranulocytoses par le novar.

Quoiqu'il en soit, il importe de se rappeler que la plupart des cas signalés s'étaient produits chez des sujets ayant subi une cure ou trop prolongée ou à laquelle étaient associées d'autres chimiothérapies ou plusieurs cures successives de sulfamides.

Cette énumération des accidents possibles au cours de la sulfamidothérapie est longue et pourrait être trompeuse. En réalité, ils sont extrêmement rares comparés au nombre toujours plus important des cas traités par ce nouveau groupe de médicaments : les statistiques de COKKINIS, où figurent cependant de nombreux blennoragiques avec cures très prolongées, donnent le chiffre de 1/1500.

Il existe donc, pour ces substances de toxicité très modérée et cependant très actives, une considérable marge thérapeutique (MOLHARDT).

Contre-indications. — Les contre-indications de la chimiothérapie sont à peu près inexistantes.

Tout au plus, et nous avons vu pourquoi, toute chimiothérapie associée doit-elle être évitée, particulièrement en ce qui concerne les produits soufrés et les arsénicaux.

Quant aux contre-indications hépatique, rénale et sanguine, elles ne sont plus considérées comme absolues. Les observations publiées jusqu'ici et se rapportant à des accidents occasionnés par les sulfamides

au cours de l'insuffisance hépatique sont encore trop peu nombreuses et peu convaincantes. C'est là une étude à reprendre.

Les troubles rénaux impliquent le contrôle attentif de l'élimination du médicament qui, dans beaucoup de cas, pourra cependant être administré.

Le sang du malade devra être examiné au cours de la deuxième semaine du traitement et très fréquemment ensuite, si celui-ci doit être prolongé.

Enfin la surveillance devra être tout spécialement vigilante au cas où une deuxième cure serait entreprise. Tout se passe parfois, en effet, comme si le malade avait été sensibilisé par la première et, dès le début du traitement per os ou en injections, une crise nitritoïde se déclare (Cezary et Friedmann ; Rathery et Duperrat). D'ailleurs, les accidents immédiats du type anaphylactique sont relativement plus fréquents à la deuxième cure.

CHAPITRE II

La Sulfamidothérapie dans la Méningite cérébro-spinale

HISTORIQUE

Le pronostic de la méningite cérébro-spinale avait été singulièrement amélioré par la sérothérapie : la mortalité moyenne de cette affection avait passé de 60-80 % à 10-30 % chez l'adulte et, chez le nourrisson, de 100 % à 50-80 %. Mais ce traitement entraînait des résultats irréguliers et présentait de sérieux inconvénients.

Il suffit de rappeler toutes ces notions que nous avons déjà exposées, pour comprendre que les thérapeutes aient recherché dans la sulfamidothérapie un traitement sûr, simple et à peu près sans danger.

L'expérimentation avait laissé prévoir des succès (voir page 28).

Les premières observations cliniques furent présentées par les Américains ; Schwentker, Gelman et Long publièrent en 1937 onze cas de méningite méningococcique traités par le 1162 : 10 malades guérirent dont 8 sans complications et 2 après avoir présenté quelques phénomènes articulaires ; un seul mourut, d'ailleurs d'une pneumopathie aiguë intercurrente. Le médicament avait été employé en injections sous-cutanées et intra-rachidiennes. C'était là un très beau succès.

Dès cette époque, les publications sur ce sujet foisonnent. Citons-en quelques-unes en les classant selon le produit employé.

Les cas traités par les azoïques sont rares. Dès 1936 cependant, un Allemand, W. Schmidt avait employé le Prontosil comme traitement adjuvant de la méningite où il pratiquait surtout la transfusion.

En 1937, Knigts rapporte un cas guéri en quelques jours par le Prontosil seul. Bethoux, Gourdon et Rochedix publient un cas grave à méningocoques B où l'association au sérum de carboxyl-sulfamidochrysoïdine fit merveille.

En 1938, signalons un peu partout : Jacob, en Angleterre, 4 cas ; Fonseca e Castro, au Portugal, un cas de nourrisson ; Mornet et de l'Ecluse, en France, un cas.

Souvent les azoïques sont associés au 1162 pour ce traitement : Weill-Hallé, Meyer et Tiffeneau en rapportent un cas à la Médicale des Hôpitaux du 29 Octobre 1937 ; Zendel et Greenberg en publient un aux Etats-Unis.

Les cas traités au 1162 sont, de beaucoup, les plus nombreux et représentent à partir de 1938 la grande majorité des méningites cérébrospinales soumises à la sulfamidothérapie.

Citons ici un grand nombre d'auteurs de langue française : Armand-Delille, Lestocquoy, Tiffeneau ainsi que Weill-Hallé en 1937 ; Muraz, Chirle, Queguiner qui, au Niger français, pendant l'épidémie de 1937-38, font des essais comparés de sérothérapie, de traitement par les azoïques et par le 1162 : après expérience de 400 cas, ils s'arrêtent à ce dernier comme au traitement le plus actif et le plus pratique ; Marquezy, Launay et Mlle Mage publient en 1938 deux cas guéris exclusivement par le 1162 ; Germain et Gautron font choix, eux aussi, dès Janvier 1939, de la sulfamidothérapie pure tandis qu'à la même époque Arondel, sur une étude de 24 cas, proclame la supériorité de la sérothérapie associée. Il faudrait citer encore les publications de Lemierre et ses colalborateurs, de Damade et Léger, de Diot et de bien d'autres.

Parmi les auteurs de langue anglaise, insistons surtout sur BANKS dont les 113 cas publiés dès 1938 comprenaient trois lots selon que les malades étaient traités par le sérum, le 1162 ou par l'association des deux ; dans les second et troisième lots, la mortalité est sensiblement identique en tenant compte du fait que le troisième contient plus de nourrissons. WAGHELSTEIN s'arrête d'ailleurs aux mêmes conclusions après l'étude de 99 cas. CRADDOCK, CRAWFORD et FLEMING, DENISON, ELDAHL et d'autres encore seraient à citer.

En Allemagne, on a surtout essayé de l'Uliron, combinaison de deux molécules de 1162 (GEHRT ; SCHAEFER ; OETKEN).

Quelques cas furent traités avec succès par la septazine et son dérivé soluble (DEGLOS ; HANNACH et HOBSON ; WINCHESTER).

Le 693 a été employé dans le traitement de la méningite cérébro-spinale dès que ce corps a été synthétisé, c'est-à-dire au début de 1938.

Quelques mois après, HOBSON et MC QUAIDE publiaient 6 observations étudiées à fond où, pour chaque cas, est précisée la concentration du produit dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines. Dans 4 cas, il y a eu guérison complète ; dans 2 cas, nourrissons pris en traitement 14 jours et 2 mois après le début de la maladie, il subsiste une hydrocéphalie.

BERNHEIM rapporte en Mars 1939 un cas de guérison chez un nourrisson par ce même corps mais avec sérothérapie associée.

Dès cette époque, l'introduction des sulfamides dans la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale paraît un réel progrès. V. de LAVERGNE et HELLUY confirment cette impression par l'étude des statistiques générales qui leur donnent au total un abaissement de la mortalité de 47 % par la sérothérapie à 11,10 % par association de sulfamides.

Dans un travail qu'on trouvera dans la *Presse Médicale* du 6 Septembre 1939, MURAZ et CHIRLE insistent eux aussi sur les avantages de cette thérapeutique : non seulement, sur leurs 116 cas n'ont-ils que 5 morts ; mais surtout ils trouvent la méthode pratique : dans le travail de brousse qu'ils font au Niger, ils n'ont pas sous la main en cas d'épidémie la quantité de sérum voulue ni les médecins ou infirmiers nécessaires pour l'administrer en doses préventives ou curatives. Ces auteurs ont d'ailleurs eu l'occasion d'observer, dans un territoire voisin du leur, une épidémie : attaquée au sérum, elle a rapidement dépassé les moyens disponibles et a amené une mortalité de 5000 cas sur 6000 malades.

La question en était là quand elle fut remise à l'ordre du jour par l'épidémie de 1940. Un très gros dossier sur la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale est constitué par les comptes rendus des séances des 5 et 12 Avril 1940 de la Médicale des Hôpitaux de Paris.

Aussi est-ce essentiellement d'après ces documents que nous étudierons la conception actuelle de la sulfamidothérapie dans cette affection.

TECHNIQUE

Voies d'introduction. — Nous n'avons guère besoin de revenir sur le choix de la voie d'introduction du sulfamide dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. Tout ce qui a été dit à ce sujet au chapitre des « Règles générales de la sulfamidothérapie » (v. page 36) s'applique à ce cas particulier : l'ingestion reste la méthode thérapeutique essentielle et les autres ne vivent que des contre-indications que nous avons étudiées pour cette voie.

Seule se pose de façon spéciale la question de l'administration en injections dans l'espace sous-arachnoïdien. En effet, là est le siège du processus infectieux ; il importe donc d'obtenir là une bonne concentration en sulfamide. L'extrême diffusibilité du produit y suffit-elle quel que soit le mode d'introduction ?

Martin et ses collaborateurs discutent cette question dans la *Presse Médicale* du 3 Février 1940. Comme il l'avait déjà fait à la Médicale des Hôpitaux en Janvier 1938, Martin prend position pour l'injection intra-rachidienne, au moins comme traitement adjuvant de début :

parce que, même après ingestion de doses élevées, la concentration maxima dans le liquide céphalo-rachidien ne serait parfois obtenue que vers le 3^{e} jour ;

parce que, dans un cas, la perméabilité méningée lui est apparue très diminuée par l'affection, si bien qu'il y avait un gros écart de concentration du produit ingéré entre le sang et le liquide céphalo-rachidien, au détriment de ce dernier ;

parce que, enfin, la ponction lombaire, nécessaire à l'injection intra-rachidienne, implique une soustraction de liquide céphalo-rachidien ; celui-ci peut alors facilement être examiné et la certitude du diagnostic, du traitement et du pronostic ne peut qu'y gagner.

Cette injection n'élève que pendant 6 heures environ la concentration rachidienne en sulfamide, vu l'extrême diffusibilité du produit ; d'où

l'intérêt de deux injections quotidiennes, au moins aux deux premiers jours du traitement.

L'emploi de cette voie cependant ne paraît pas indispensable et de nombreux cas ont guéri sans qu'il y soit fait appel : par administration uniquement per os, la mortalité est de 6 % pour les 16 cas de Banks, de 10,7 % pour les 271 cas de Muraz, Chirle et Queguiner, de 0 % pour les 6 cas de Hobson et Mc Quaide, etc...

Enfin cette voie serait certainement insuffisante seule, et personne n'a même prétendu l'employer ainsi : les sulfamides diffusent trop radidement vers les tissus et le sang, puis vers les urines. D'ailleurs les éléments associés de bactérihémie, fréquente, et d'encéphalite, habituelle (Ionescu-Sisesti, Stroescu), réclament la présence d'une concentration importante du produit dans le sang.

Choix du sulfamide. — Nous avons vu au chapitre de l'expérimentation que les azoïques agissent peu sur le méningocoque. Leur action douce et prolongée est ici beaucoup moins intéressante que l'action violente et incisive des sulfamides non colorés (Harvier et Perrault).

Parmi ces derniers, deux seulement entrent en ligne de compte : le 1162 et le 693.

Pour l'injection intra-rachidienne, la question ne se discute plus, une seule préparation est possible : le 1162 en solution neutre à 0,8 %.

A la séance de la Médicale des Hôpitaux du 5 Avril 1940, Luigi rapporte 22 cas traités en intra-rachidiennes par le 693 soluble et dilué : 15 malades ont présenté des troubles sphinctériens ou sensitivo-moteurs des membres inférieurs et 8 sont restés paraplégiques. Fort et Igert publient 6 cas semblables dans la *Presse Médicale* du 7 Septembre 1940. Martin insiste, lui aussi, sur la contre-indication absolue du soludagénan dont le pH est à 14, pour les injections intra-rachidiennes. Celice qui a traité avec succès les 16 cas de sa communication par le 693 per os, s'est gardé d'introduire dans la cavité sous-arachnoïdienne autre chose que du 1162 à 0,8 %.

Ce jugement catégorique est sanctionné par le vœu que la Société émit à sa séance du 12 Avril après le rapport de Lemierre où il est parlé d'une paraplégie flasque, persistante, créée par une injection intra-rachidienne de 693 soluble : « Il faut de toute nécessité s'abstenir d'employer le soludagénan en injections intra-rachidiennes ».

Pour les sulfamides à administrer par les autres voies, l'unanimité est loin d'être faite.

Per os, le 1162 et le 693 ont été employés : le 5 Avril 1940, May et ses collaborateurs publient 9 cas traités au 1162 et guéris et Célice 16 cas traités et guéris au 693.

Certains auteurs n'ont pas de préférence, tel Martin qui rapporte 19 cas soumis à l'une ou l'autre méthode sans grande différence dans les résultats : tous ont guéri dont 5 après rechute. De même Lesné et Ronget, observant 14 cas chez l'enfant, disent que le 1163 et le 693 donnent des résultats absolument comparables.

Lelong et Tetreau préfèrent la sulfamide à la sulfamido-pyridine et expliquent cette préférence : « L'adjonction du noyau pyridinique n'a pas d'avantage évident et ajoute des risques inutiles ». Les 13 cas qu'ils présentent ont été traités au 1162 per os et intra-rachidien et tous ont guéri en quelques jours sans complication. Les partisans de la sulfamide disent encore qu'ils évitent les troubles digestifs lesquels se rencontrent, nous l'avons vu, chez 50 % des malades qui prennent du dagénan et sont naturellement tout spécialement fréquents chez les méningitiques où ce médicament exacerbe la tendance nauséeuse et les vomissements.

A ceci, les tenants de la sulfamido-pyridine objectent que leur produit est actif à de moindres doses, que céphalée, asthénie et cyanose sont moins marquées par leur traitement et que la fébricule persistante du 1162 n'existe pas avec le 693.

En réalité, le traitement per os commencé an 693 doit souvent être poursuivi au 1162 : les vomissements incessants risquent de priver le malade de tout le médicament.

Pour l'injection intra-musculaire, rappelons que seul le 693 est pratique et cependant il n'est pas absolument sans danger local, vu son pH fortement alcalin.

L'intra-veineuse est pratiquée à la solution de 1162 ou au soludagénan ramené à 5 %.

Posologie. — Au chapitre précédent de notre thèse, nous avons vu les règles générales de la posologie des sulfamides. Il faut considérer qu'une méningite cérébro-spinale est toujours une affection grave, nécessitant un traitement énergique. C'est là l'avis de Durel qui lui affecte la posologie-type N° IV (v. page 40).

Il s'agit ici de frapper le plus précocement possible sans attendre que le microbe ait fait des dégâts sur lesquels le sulfamide n'aura plus de prise, sans attendre les cloisonnements qui minimiseront son action et laisseront des séquelles. Tels les deux lamentables cas de Hobson

et Mc Quaide, publiés en 1938, de deux nourrissons qui restent hydrocéphales pour n'avoir profité de la sulfamidothérapie qu'après 14 jours et 2 mois de maladie !

Donc, frapper tôt.

Mais aussi, frapper fort d'emblée ici comme dans toute sulfamidothérapie.

Voici la dose maxima, dose des 24 premières heures, telle qu'elle est proposée dans les rapports présentés à la Médicale des Hôpitaux du 5 Avril 1940 : Celice qui traite volontiers ses méningites cérébro-spinales au 693 en intra-musculaires, leur administre 4 grammes de soludagénan ; May qui emploie le 1162 per os et intra-rachidien, donne respectivement 8 grammes et 40 cc ; enfin Lelong et Tetreau, par les mêmes voies, 10-12 grammes et 30 cc. Ces derniers auteurs sont parmi les promoteurs de la méthode qui veut faire un dépôt du médicament dans l'organisme dès le début du traitement (v. page 41). Aussi prescrivent-ils à leurs malades 5-6 grammes de 1162 per os dans la première heure de la cure, par prises de 2 grammes. Puis le traitement se poursuit par prises fractionnées et régulièrement réparties sur tout le nycthémère. La quantité totale absorbée par jour est très rapidement dégressive.

Ces grosses doses d'attaque permettent un traitement actif quoique court (8 à 12 jours) et ne totalisant pas un trop grand nombre de grammes de sulfamide (30 à 50). Nous savons qu'on est ainsi dans les meilleures conditions pour éviter les accidents de cette médication.

Nous ne reviendrons pas sur la posologie spéciale chez l'enfant : ses rapports avec celle de l'adulte sont ceux que nous avons étudiés au chapitre des règles générales de la sulfamidothérapie (v. page 40).

Sérum associé. — Il nous reste à discuter une question importante : au cours de la méningite cérébro-spinale, la sérothérapie doit-elle être associée à la sulfamidothérapie ?

Il semble que oui à considérer l'expérimentation sur l'animal. Dujarric de la Riviere, Roux et Cheve, Branham et Rosenthal ont montré que certaines souches de méningocoques sont plutôt sensibles aux sulfamides (type B), d'autres plutôt au sérum (type A) ; enfin certaines ne seraient accessibles qu'à l'effet combiné des deux.

En clinique humaine, de nombreuses guérisons ont été opérées par la sulfamidothérapie seule (Marquezy, Tixier, Germain et Gautron ; Eschbach ; Gernez et Huriez ; etc...).

Voici quelques statistiques qui semblent prouver que l'association sérum et sulfamide n'agit pas mieux que la sulfamidothérapie exclusive :

Statistique de Muraz et collaborateurs, publiée dans la *Presse Médicale* du 16 Juillet 1938 :

Mortalité sur 23 cas traités par sulfamide (per os) + sérum : 8,7 %.
— 271 — sulfamide (per os) ..... 10,7 %.
— 49 — sulfamide (per os et I. R.) : 12,24%

Statistique de Banks, publiée dans le N° 7 de *The Lancet* de 1938 :

Mortalité sur 59 cas traités par sulfamide + sérum ... 11,8 %
— 16 — sulfamide seul ..... 6,2 %

Statistique de Waghelstein, publiée dans *The Journal of the American Medical Association*, en Décembre 1938, et portant sur un total de 99 malades :

Mortalité sur les cas traités par sulfamide + sérum ..... 13 %.
— — sulfamide seul ..... 12 %.

Donc, mortalité pratiquement identique qu'il y ait ou non association de sérum. Aussi semble-t-il qu'il n'y ait pas intérêt à maintenir, comme le voudraient certains auteurs (Armand-Delille, Lestocquoy et collaborateurs), la sérothérapie associée d'emblée.

Celle-ci aurait même de sérieux inconvénients. Tixier insiste beaucoup sur ce fait et proscrit rigoureusement cette pratique : elle serait généralement inutile, inopérante ; elle prolongerait la convalescene par les réactions sériques lesquelles posent parfois un délicat problème de diagnostic avec la rechute ; enfin elle pourrait créer une plus grande résistance du germe aux sulfamides, le sérum étant pour le microbe un excellent milieu de culture.

Martin, dans son article de la *Presse Médicale* du 3 Février 1940, introduit une autre critique : la soustraction de liquide céphalo-rachidien, avec introduction brutale d'un volume important de sérum dans le rachis, entraîne une extrême dilution du sulfamide intra-rachidien. Cette perte de concentration ne pourra être compensée que par une administration concomitante de 1162 à 0,8 %.

Si la sérothérapie semble contre-indiquée quand elle est associée d'emblée à la sulfamidothérapie, certains cas peuvent en bénéficier à une période plus avancée du traitement. A ce sujet, le dernier des 5 cas de méningite cérébro-spinale que Gournay et Molitor rapportent à

la Médicale des Hôpitaux le 5 Avril 1940, est spécialement intéressant : l'affection, nullement améliorée par 3 jours de traitement sulfamidé énergique, s'atténue rapidement par la sérothérapie intra-rachidienne. RATHERY aurait rencontré 11 cas semblables sur les 61 qui font l'objet de sa communication du 13 Septembre 1940 à la Médicale des Hôpitaux.

Existerait-il donc des méningites méningococciques « sulfamido-résistantes » comme il en est de « séro-résistantes » ? Nous reviendrons sur la question.

En tout cas, des observations comme celles que nous venons de citer entraînent une règle absolue : quand le traitement par fortes doses de sulfamide n'amène pas, en quelques jours, une amélioration importante, il faut employer le sérum, monovalent naturellement. Dans tous les autres cas, on peut et même il vaut mieux s'en passer vu l'existence de ses réels inconvénients.

Drainage méningé. — Il est curieux de constater que, dans l'étude du traitement actuel de la méningite cérébro-spinale, la ponction lombaire de drainage et de décompression passe, en général, complètement inaperçue. Nous avons relevé la seule communication de LELONG et TETREAU qui insistent sur le fait qu'elle reste un acte thérapeutique de haute importance.

Certains auteurs, sans y attacher une grande valeur, admettent la ponction lombaire de drainage en vertu du principe général qui veut que toute collection purulente soit évacuée (DOPTER et LESNÉ ; ARMAND-DELILLE).

Mais nombreux sont ceux qui, sans être tous très explicites à ce sujet, paraissent s'en passer complètement (TIXIER ; MURAZ, CHIRLE et QUEGUINER ; BANKS ; etc...). Tout au plus ponctionnent-ils parfois pour poser le diagnostic. Cependant leurs résultats thérapeutiques valent bien ceux des autres auteurs.

RÉSULTATS

Succès. — La sulfamidothérapie a changé le pronostic de la méningite cérébro-spinale. Grâce à elle, cette affection, fort redoutable encore dans un passé proche, est devenue, selon le mot de RRTHERY « une affection relativement bénigne ».

Voici quelques-unes des nombreuses statistiques qui corroborent cette affirmation :

Statistique d'Abbas-Amer, pulbié en Mai 1938 :

Mortalité sur	7 cas traités au sérum		86 %
—	20 —	sérum + sulfamides	25 %

Statistique de Muraz et collaborateurs, publiée en Juillet 1938 :

Mortalité sur	49 cas traités au sérum		22,44 %
—	271 —	sulfamide	10,7 %

Statistique de Lavergne et Helluy, publiée en Février 1939 :

Mortalité sur traitement au sérum			32 %
—	—	sérum + sulfamide	12,5 %

Statistique de Rathery, publiée en Septembre 1940 :

Mortalité sur	60 cas traités au sérum		40 %
—	61 —	sérum + sulfamide	5 %

Remarquons aussi que des publications signalent de nombreux cas qui, ayant résisté à un traitement prolongé et intensif au sérum, cèdent enfin à la sulfamidothérapie : tels les deux nourrissons de la thèse de Linglin qui, traités l'un et l'autre vainement au sérum pendant environ deux semaines, sont, après introduction de la sulfamidothérapie au 28e jour, complètement guéris en 12 jours.

Tous ces résultats tendent à la même conclusion : supériorité de la sulfamidothérapie sur la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale.

Echecs. — Il reste cependant, par le traitement sulfamidé associé ou non au sérum, une certaine mortalité. Il y a donc aussi des échecs de cette méthode thérapeutique. De quoi sont-ils faits ?

Il semble d'abord, et nous en avons déjà parlé, qu'il y ait des cas dépassant les ressources de toute thérapeutique :

Parfois il s'agit de formes foudroyantes où prédominent la septicémie, l'atteinte encéphalitique avec troubles bulbaires, collapsus cardio-vasculaire et arythmie respiratoire (Rathery ; Le Bourdelles ; Gournay et Molitor).

Ce peut être aussi une question de terrain : tel ce malade de Rathery, qui entre au service en coma, couvert de taches purpuriques, hypothermique ; c'est un cirrhotique en même temps qu'un bacillaire ; donc, forme grave sur un terrain très déficient.

D'autres échecs encore ne sont pas imputables au traitement, mais à une mauvaise technique.

Le traitement a été trop tardif : telle cette malade de LEMIERRE qui est conduite au service le 5e jour de la maladie alors que le méningocoque a déjà lésé gravement l'encéphale ; la fillette meurt dans les 24 heures en crises épileptiques et hyperthermie.

De même des échecs — ou demi-échecs, où le malade garde une infirmité plus ou moins grave allant jusqu'à l'hydrocéphalie et ses conséquences psychiques — résultent de traitements trop timides. Ceux-ci auraient même, nous l'avons vu, l'inconvénient supplémentaire de rendre le microbe plus résistant à toute sulfamidothérapie ultérieure.

Mais il n'est pas douteux qu'il existe également des sulfamido-résistances primitives.

RATHERY en avait observé 11 cas sur les 61 qu'il rapporte à la Médicale des Hôpitaux le 13 février 1940 : après sulfamidothérapie en doses d'attaque massives maintenues pendant 3 jours, il n'y avait aucune amélioration ni clinique ni à l'examen du liquide céphalo-rachidien ; la sérothérapie strictement spécifique adjointe alors au traitement à permis de sauver 9 de ces malades.

RUSESCO et ses collaborateurs ont rencontré un cas du même ordre sur les 10 qu'ils ont traités en 1939 à l'Hôpital des Enfants de Bucarest. D'autres auteurs encore en ont signalé.

Il s'agissait souvent de méningocoques type A (RATHERY ; FIESSINGER).

Rechutes. — A côté des échecs de la sulfamidothérapie dans la méningite cérébro-spinale, il faut signaler les évolutions qui n'atteignent à la guérison qu'après une ou plusieurs rechutes. Il convient d'étudier celles-ci, car elles sont souvent évitables.

Dans leur communication à la Médicale des Hôpitaux du 5 avril 1940, MARTIN et se collaborateurs en rapportent 5 cas.

Le premier fut bénin : au 6e jour d'un traitement à doses moyennes, le liquide se nettoyant bien et la température étant tombée, ces auteurs pensèrent pouvoir abaisser rapidement la quantité de 1162. Dès le lendemain, la température remontait, les vomissements reprenaient ; les éléments cellulaires du liquide céphalo-rachidien augmentaient fortement (de 300 à 1800). Cette rechute peu grave où les germes ne réapparurent pas fut rapidement jugulée par une reprise énergique de la sulfamidothérapie.

Un autre de leur cas fait deux rechutes successives, correspondant à deux essais de diminution des doses absorbées.

Un troisième cas, attaqué trop faiblement et de façon trop brève, fait une rechute grave.

Un quatrième malade, garçon de 16 ans, chez qui les doses d'attaque furent aussi trop faibles, traîne ; puis, par une reprise énergique du traitement sulfamidé, il semble guérir. C'est alors que la posologie est ramenée brutalement de 8 à 4 grammes ; d'où rechute qui ne céda pas à 13 grammes de sulfamide par jour. Il fallut y associer la sérothérapie.

Cette adjonction fut aussi nécessaire dans un 5e cas : un nourrisson chez lequel tout abaissement de la dose de sulfamide — et trois essais furent faits — entraînait une rechute.

De ces 5 observations, on peut, avec MARTIN et ses collaborateurs tirer certaines conclusions.

Il faut, pensent-ils, se méfier des doses d'attaque trop faibles. Elles ne jugulent pas la maladie et, sous prétexte d'éviter les dangers bien minimes de la sulfamidothérapie normalement conduite, elles exposent le malade aux risques bien plus graves d'une médication prolongée : le microbe n'est pas annihilé et toute diminution de la posologie après quelques jours de traitement peut lui permettre une reprise de vitalité qui entraîne la rechute. On n'a rien gagné alors, car, pour vaincre celle-ci, il faut employer de plus fortes doses du médicament que celles qui avaient servi à l'attaque de la maladie.

Cette rège paraît générale et, pour MARTIN, serait la traduction clinique du phénomène biologique observé par NITTI, à savoir : la sulfamidothérapie agit d'autant mieux que le germe est plus virulent. On comprendrait donc qu'une première cure crée une « sulfamido-résistance secondaire », comme celle-ci peut être la conséquence d'une première attaque du méningocoque par le sérum (MAY). Il peut y avoir intérêt, si la rechute se produit dans les conditions que nous venons d'exposer et si le cas n'est pas par trop grave, à suspendre tout traitement sulfamidé pendant quelques jours. On peut ensuite reprendre avec des chances de succès un traitement normal.

En second lieu, dit MARTIN, il faut se méfier des traitements trop rapidement dégressifs et attendre 4 jours après l'éclaircissement du liquide céphalo-rachidien pour abaisser la posologie du médicament. Ces chiffres peuvent paraître un peu excessifs. En réalité, cela provient de ce que les doses d'attaque qu'emploie cet auteur ne sont jamais très

fortes ; or nous avons vu que, pour être rapidement dégressif, le traitement doit être commencé très énergiquement : il peut être d'autant plus bref qu'il est plus fort.

Enfin, les rapporteurs attirent l'attention sur le service que peut rendre la sérothérapie dans des cas semblables qui deviennent très difficiles à réduire par les sulfamides seuls (Cordey ; Rathery).

Accidents. — La timidité en matière thérapeutique sulfamidée expose le méningitique à des dangers certains, nous venons de le voir. Est-elle cependant justifiée par la fréquence des accidents observés durant la cure ?

Rathery rapporte avoir traité ses malades avec une extrême brutalité d'attaque : dans les 4 premières heures du traitement, il leur donne en moyenne soit 0,18 gr. de 1162, soit 0.10 gr. de 693 par kilo de poids, ce qui fait respectivement, pour un adulte moyen de 70 kilos, 12, 6 gr. et 7 gr. Malheureusement, l'auteur ne précise pas quelle a été ensuite sa posologie journalière ; mais les chiffres que nous venons de donner font préjuger de son ordre de grandeur. Et pourtant il n'a eu à enregistrer aucun accident sérieux.

Eliminons d'emblée les accidents par faute de technique : par exemple, préparations introduites par une voie qui ne leur convient pas, tel surtout le 693 en intra-rachidiennes (v. page 50).

Rappelons que le traitement ne doit être associé à aucune autre chimiothérapie.

Enfin nous savons ce qu'il faut penser des contre indications rénale, hépatique et sanguine (v. page 44). Signalons simplement que le traitement sulfamidé a été très bien supporté par certains méningitiques porteurs d'une cirrhose alcoolique ; les seuls troubles particuliers observés chez ces malades étaient d'ordre nerveux : violentes crises d'excitation psycho-motrice, surtout sous l'action du 1162.

Aux fortes posologies, comme celles de Rathery, on observe presque constamment de l'anémie avec ictère dissocié et urobilinurie massive. L'anémie est légère, de l'ordre de 3 millions (Martin). L'ictère est d'origine hémolytique (Rathery ; May).

Ni Rathery ni Martin n'ont jamais observé aucun autre trouble sanguin : leucopénie ou granulopénie sérieuses ou fragilité vasculaire.

La cyanose existerait habituellement aux fortes doses de 1162 et s'accompagnerait d'un état subfébrile qui cesse avec le traitement (Martin ; Rathery).

Nous ne reviendrons pas sur les troubles digestifs ; fréquents surtout au 693, ils ont été parfois assez marqués, pour nécessiter le choix d'une voie d'administration autre que l'ingestion.

Indiquons enfin que les auteurs roumains ont observé dans deux de leurs cas une réaction méningée au 6e - 7e jour du traitement par intra-rachidiennes. Celle-ci a guéri en quelques jours par simple drainage.

May et ses collaborateurs, d'une part, Lelong et Tetreau, d'autre part, rapportent à la Médicale des Hôpitaux du 5 avril 1940 que plusieurs de leurs malades ont présenté au 8e - 10e jour du traitement un mouvement fébrile sans cause appréciable parfois accompagné d'une éruption morbiliforme ; nous avons déjà signalé cet incident au chapitre des accidents de la sulfamidothérapie en général (v. page 44).

Il est très frappant de constater que la plupart des publications de cette dernière année sur la sulfamidothérapie dans la méningite cérébro-spinale ne signalent plus aucun accident sérieux.

Cette amélioration des résultats vient certainement de ce que chacun sait maintenant l'importance de la brièveté de la cure.

Evolution normale. — Une attaque énergique de la maladie, par fortes doses de sulfamide per os et ponctions lombaires avec évacuation du liquide purulent et injection de septoplix, amène généralement celle-ci très rapidement vers la guérison.

Voici son évolution habituelle :

En deux jours, la céphalée est bien améliorée, le liquide céphalo-rachidien ne donne plus de culture, parfois même il est stérile en 24 h.

Au 3e jour, il s'éclaircit ; le thérapeute est alors autorisé à s'abstenir d'injection de sulfamide dans le rachis et à en diminuer la dose per os.

En 3 à 5 jours, des lymphocytes remplacent les globules de pus primitifs et le liquide est clair. La température est tombée ; rappelons cependant qu'elle persiste souvent aux environ de 37° 7 tant que dure l'administration du 1162.

Le traitement consiste alors en doses de plus en plus faibles de sulfamide per os. Les ponctions lombaires de contrôle pourront être espacées dès le 6e - 7e jour, car le liquide est et reste clair.

L'ingestion de sulfamide est continuée par précaution jusque vers le 10e-12e jour. Lelong et Tetreau estiment que, chez l'adulte, il est inutile de continuer la cure avec des doses inférieures à 4 gr., vu la rapidité de l'élimination urinaire du médicament.

Ainsi le malade est, en général, complètement guéri en 5 à 8 jours, à condition que le traitement soit bien appliqué : précoce, brutal, fractionné, dégressif.

CONCLUSION

De cette étude sur la sulfamidothérapie dans la méningite cérébro-spinale, nous gardons l'impression que cette nouvelle méthode de traitement est un progrès considérable sur la sérothérapie :

Il y a abaissement de la mortalité (v. page 55), spécialement chez les nourrissons et quel que soit le type de méningocoque en cause.

Il y a accélération de l'évolution, puisque la guérison est obtenue en 5 à 8 jours alors qu'il en faut compter par la sérothérapie 8 à 12 auxquels vient encore s'ajouter une convalescence qui n'existe pas ici.

Le traitement tardif, alors qu'il y a déjà cloisonnement, reste efficient grâce à la diffusibilité des sulfamides. Le sérum, au contraire, doit pour agir être mis en présence du microbe.

Les accidents thérapeutiques, fréquents quoique généralement peu graves dans la sérothérapie, sont ici presque complètement supprimés.

Les séquelles de l'affection deviennent extrêmement rares par la rapidité avec laquelle la médication jugule l'infection.

Le traitement peut être appliqué sans le secours du laboratoire : tous les types de méningocoques y sont sensibles ; les autres variétés de méningites purulentes ne peuvent, elles aussi, que bénéficier de cette médication.

Les sulfamides peuvent être administrés, et avec presque autant de succès, (v. page 55), uniquement par la bouche, sans ponction lombaire ni piqûre d'aucune sorte. C'est là un grand avantage pour le traitement de « brousse » ou de campagne en temps d'épidémie où instruments et médecins sont trop rares.

Enfin, le prix de revient du sulfamide habituellement nécessaire à une forme grave de l'adulte est de l'ordre de 200 fr. Rappelons que, dans la sérothérapie, le coût du seul sérum de la série systématique d'attaque est d'environ 500 fr.

Cependant, redisons ici que la sérothérapie garde certaines indications. Celles-ci sont faites des échecs de la sulfamidothérapie, que cette « sulfamido-résistance » soit primitive ou secondaire.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Exposé des Observations

Au cours des premiers mois de l'année 1940, 21 cas de méningite cérébro-spinale ont été observés à la Clinique Infantile de la Faculté de Médecine de Strasbourg repliée en Dordogne.

Quatre de ces malades sont arrivés au service dans un état désespéré et y sont morts dans les deux jours de l'admission.

Parmi les 17 autres, quatre ont été traités exclusivement par les sulfamides et treize ont été pris au traitement mixte sulfamide + sérum.

Nous allons exposer ces observations avec les réflexions qu'elles nous inspirent.

MALADES MORTS DANS LES 48 HEURES DE L'ADMISSION (4)

OBSERVATION I. — DUV... Janine, 7 ans 1/2, entre au Service le 18 février. Enrhumée depuis plusieurs jours, elle présente depuis l'avant-veille de la céphalée et de la constipation, depuis la veille des vomissements et une éruption généralisée.

Examen d'entrée : coma avec, par moments, excitation motrice et délire ; signes méningés intenses ; purpura généralisé avec une ecchymose sous-orbitaire droite ; température à 38° 2 ; cœur régulier, mais bruits assourdis.

Ponction lombaire : liquide trouble, sous forte pression, contenant de très nombreux globules de pus, mais pas de microbes à l'examen direct ni à la culture.

Traitement : tonicardiaques et traitement sulfamidé — Comme la malade vomit tout, le soludagénan est donné en injection : 1 gr. de produit actif toutes les 6 heures, par voies veineuse puis musculaire.

Evolution : aucune modification du tableau clinique. Le L. C. R. ne change pas d'aspect, mais au deuxième jour du traitement l'examen

direct y découvre quelques méningocoques que la culture montre être du type B.

Conclusion : Méningite cérébro-spinale perdue dans un tableau de septicémie suraiguë à méningocoque B. Signalons qu'un frère de la malade dont elle partageait la chambre était mort de la même affection, en 10 heures, la nuit avant l'admission.

Observation II. — Mil... Ginette, 5 ans, entre au Service le 6 mars. L'apparition des premiers vomissements remonte à 3 jours. Depuis la veille de l'admission l'enfant est dans le coma et ne vomit plus.

Examen d'entrée : coma profond avec, par moments, des convulsions de la machoire inférieure ; signes méningés ébauchés seulement sauf la raideur de la nuque qui est intense ; purpura généralisé, peu dense ; conjonctivite purulente gauche ; température à 38°6 ; les bruits du cœur sont bien frappés ; le rythme est normal.

Ponction lombaire : liquide purulent contenant de nombreux microbes que la culture identifie comme méningocoques B.

Hémoculture : même germe, qu'on ne retrouve pas dans le flottis du cavum.

Traitement : mixte, par sulfamide + sérum

dagénan - per os : $3{,}50^1 + 2^1$ (1)
- intramusculaire : $0^1 + 1{,}50^1$

sérum - intrarachidien : 20^2
- intramusculaire : $0^1 + 20^1$

Evolution : au deuxième jour du traitement, le liquide a gardé le même aspect mais ne cultive plus. Cependant l'état cardiaque s'aggrave. Il apparaît une exophtalmie bilatérale et l'enfant meurt, sans avoir repris connaissance, 30 heures après l'admission.

Conclusion : méningococcémie B grave avec localisation méningée.

Observation III. — Mor... Robert, 6 ans, entre au Service le 23 février. Trainait un rhume depuis plusieurs semaines. Les premiers vomissements sont apparus 4 jours avant l'admission avec une température à 37° 5 ; le cœur est rapide, les bruits en sont sourds et la tension imprenable.

(1) Voir la signification de ce mode d'annotation page 40. Nous l'emploierons par analogie et parce qu'il est très commode pour la sérothérapie et la sulfamidothérapie au septoplix à 8 % en intrarachidiennes ; dans ces cas le chiffre correspondra au nombre de centimètres cubes de liquide injecté.

Ponction lombaire : liquide trouble avec des grumeaux de pus ; pas de germes à l'examen direct ni à la culture.

Hémoculture : stérile (notons que l'enfant avait reçu du dagénan per os 12 heures avant ces examens).

Traitement : sulfamidé : dagénan per os, un comprimé toutes les 4 heures — les doses vomies ont été remplacées par des injections de soludagénan dans le muscle.

Evolution : pas de modification nette du L. C. R. L'état clinique s'aggrave : la température monte à 40° tandis que le cœur fléchit. L'enfant meurt dans les 36 heures de l'admission.

Conclusion : méningite cérébro-spinale arrivée, en très mauvais état général, au 4e jour de la maladie.

Observation IV. — Del... Gérard, 13 mois, entre au Service le 27 février. Les premiers vomissements remontent à 2 jours.

Examen d'entrée : aspect très infecté ; foyer broncho-pneumonique de la base gauche ; en défaillance cardiaque ; pas de signes méningés sauf une fontanelle légèrement bombante. Au lendemain de l'admission apparition d'un deuxième foyer broncho-pneumonique (base droite) et de signes méningés nets.

Ponction lombaire : liquide sanglant dont la réaction celullaire est surtout à polynucléaires ; pas de germes à l'examen direct ou à la culture.

Hémoculture : stérile ; mais le frottis du cavum montre, parmi d'autres microbes, du méningocoque dont le type n'a pu être identifié.

Traitement : — des foyers pulmonaires par des tonicardiaques, des cataplasmes sinapisés, du dagénan.

— de la méningite, par l'association sulfamide + sérum.
dagénan, per os : $1^1 + 2^1$
sérum, I. M. : $0^1 + 20^1$

Evolution : aggravation de l'état cardio-pulmonaire sans modification nette des signes méningés cliniques et liquidiens. L'enfant meurt dans les 48 heures de l'admission.

Conclusion : méningite purulente aiguë associée à une broncho-pneumonie double chez un nourrisson de 13 mois ; le tout était probablement d'origine méningococcique vu la période épidémique et la présence de ce germe dans le cavum.

RÉFLEXIONS
inspirées par ce premier groupe de malades :

Il s'agissait là de 4 cas qui, dès l'admission, donnaient une impression d'extrême gravité :

Pour I et II, à cause de la septicémie cliniquement associée ;

Pour III, à cause de l'extrême atteinte de l'état général annonçant une forme très sévère de la maladie sur un terrain dès avant débilité ;

Pour IV, à cause de la double broncho-penumonie associée.

Ces 4 cas étaient du début de l'épidémie qui se révélait donc particulièrement grave.

Le traitement entrepris soit par l'association sérum + sulfamide, soit par les sulfamides seulement, a semblé ne pas agir du tout dans le cas I, a stérilisé le liquide sans empêcher l'aggravation clinique dans les trois autres.

Nous voyons donc que certaines formes foudroyantes de la méningite cérébro-spinale restent au-dessus de cette nouvelle thérapeutique.

MALADES TRAITÉS
EXCLUSIVEMENT PAR LES SULFAMIDES (4)

Observation V. — Aud... Jean-Pierre, 5 ans, entre au Service le 20 Avril. La maladie a débuté brusquement par des vomissements l'avant-veille de l'admission ; puis le malade a fait des convulsions, localisées surtout à la face.

Examen d'entrée : coma avec, par moments, de l'agitation ; signes méningés très intenses ; quelques taches de purpura ; température à 37° ; cœur : rythme ralenti, bruits assourdis.

P. L. : liquide louche où de nombreux microbes figurent dans une purée de globules de pus. La culture indique qu'il s'agit là de méningocoques dont le type n'a pu être identifié pour des raisons matérielles.

Traitement :

— per os : $3^3 + 2^2 + 1{,}5^4 + 1^1 = 20$ gr.
en 10 jours.

— intra-rachidien : $10 \times 2^3 + 10^2$.

Evolution : l'amélioration clinique et liquidienne se dessine aussitôt. Après 4 jours de traitement, il n'y a plus de germes à l'examen du

liquide (la culture n'a pas été refaite). Au 8e jour du traitement, le liquide est définitivement propre (1), les signes cliniques ont disparu, sauf la raideur qui régresse plus lentement.

Conclusion : malgré un état général sérieusement atteint et des signes indubitables de septicémie, cet enfant de 5 ans a guéri sa méningite cérébro-spinale en 7 jours et sans aucun incident.

Observation VI. — Sar... André, 4 ans 1/2, entre au Service le 25 Mars. Nous ne savons rien sur la façon dont la maladie a débuté.

Examen d'entrée : enfant prostré, mais lucide ; signes méningés légers ; quelques taches de purpura disséminées sur tout le corps ; température à 35°5 ; cœur irrégulier (extrasystoles) et un peu mou.

P. L. : liquide louche où de très nombreux germes apparaissent dans une purée de polynucléaires désintégrés. Ce sont, à la culture, des méningocoques dont le type n'a pu être identifié pour des raisons matérielles.

Traitement :

septoplix — per os : $3^3 + 2^2 + 1{,}5^4 = 19$ gr. en 9 jours.

— intra-rachidien : $10 \times 2^3 + 10^1$.

Evolution : dès les premiers jours du traitement, amélioration clinique et liquidienne. La culture du L. C. R. n'a pas été refaite, mais les germes en avaient disparu au 4e jour. Entre le 6e et le 9e jour du traitement, le liquide est définitivement propre, la guérison liquidienne est obtenue.

Conclusion : guérison en une semaine et sans incident d'une méningite cérébro-spinale qui avait paru grave par l'intensité des signes généraux et la présence de signes septicémiques.

Observation VII. — Del... Michel, 6 ans, entre au Service le 3 Août. Les premiers vomissements remontent à 2 jours.

Examen d'entrée : enfant fatigué, mais lucide ; signes méningés intenses ; est sourd ; température à 39° ; cœur rapide, mais bruits bien frappés.

---

(1) *Remarque importante* : quand nous parlons de « liquide propre », de « formule de guérison liquidienne » nous entendons par là un liquide céphalo-rachidien où il n'y a pas plus de 100 cellules au millimètre cube, avec prédominance lymphocytaire. C'est donc là une exigence plus grande que celle qu'implique la formule « liquide clair » qu'on voit figurer en général dans les communications sur ce sujet.

P. L. : liquide purulent où figurent de nombreux germes que la culture identifie comme étant du méningocoque A.

Traitement :

septoplix — per os : $4^2 + 3^1 + 2{,}5^1 + 2^3 + 1{,}5^1 + 1^1 = 22$ gr. en 9 jours.

— I. R. : $10^1 + 10 \times 2^1 + 10^3$.

Evolution : après une légère exacerbation des signes cliniques au lendemain de l'admission, l'amélioration se marque rapidement : la culture est stérile et il y a disparition des germes à l'examen direct au 3e jour ; les signes cliniques sont très atténués au 4e et le malade peut être considéré comme définitivement guéri au 8e jour du traitement.

Conclusion : méningite cérébro-spinale à méningocoque A guérie en une semaine et sans incident par le septoplix seul.

Observation VIII. — Re... Bernadette, 11 mois 1/2, entre au Service le 27 Août. Est fièvreuse et abattue depuis 3 jours, sans autre signe. Au matin de l'admission, l'examen minutieux a mis en évidence de très légers signes méningés, l'attention du médecin ayant été orientée par l'existence d'une hyperesthésie cutanée marquée.

Examen d'entrée : pâleur et aspect infecté : angine légère ; très légers signes méningés ; température à 38°7 ; le cœur est bon.

P. L. : purée épaisse de polynucléaires plus ou moins désintégrés, contenant de nombreux diplocoques gram-négatifs. Le liquide n'a pas été cultivé ce jour là et, le lendemain, était stérile.

Traitement :

septoplix — per os : $1^1 + 2^1 + 1{,}75^1 + 1{,}5^3 + 1^2 + 0{,}75^2 = 12{,}75$ gr. en 10 jours.

— I. R. : $10^1 + 10 \times 2^1 + 10^3$.

Evolution : au 2e jour du traitement, le liquide est stérile ; il est amicrobien au 3e. Les signes cliniques qui se sont d'abord un peu exacerbés, sont très améliorés au 3e jour : l'enfant joue. Le L. C. R. est propre au 6e. Dès lors, le bébé est guéri.

Conclusion : guérison en 6 jours et sans incident d'une méningite cérébro-spinale chez un nourrisson de 11 mois 1/2.

RÉFLEXIONS
inspirées par ce groupe de malades :

Nous avons vu là 4 cas qui ont guéri leur méningite sans incident en 6 à 8 jours. Or l'un d'entre eux était dans le coma à son entrée

dans le Service, deux présentaient du purpura, l'un avait des signes méningés très intenses, le dernier était un nourrisson de 11 mois. Donc, ces cas, a priori, pouvaient paraître sévères.

Dans les 4 cas, le L. C. R. était devenu stérile au 2e ou 3e jour du traitement et amicrobien au 3e ou 5e jour.

Il nous paraît intéressant d'insister sur la remarquable tolérance aux sulfamides que présente le nourrisson : les trois premiers cas, enfants de 4 1/2 à 6 ans, ont reçu une dose d'attaque de 2 à 4 grammes, ce qui correspond environ à 2/3 de gramme par année d'âge (nous ne rapporterons pas notre posologie au poids des sujets, car notre service de guerre de contagieux ne comportait pas de balance), et une dose totale, en 9 ou 10 jours, de 4 grammes par année. Quant à notre cas VIII, nous avons pu, sans incident malgré ses 11 mois seulement, lui donner 2,5 grammes de septoplix dans les 24 premières heures du traitement et 12,75 grammes pendant la cure de 10 jours.

MALADES TRAITÉS PAR L'ASSOCIATION SULFAMIDES + SÉRUM (13)

Parmi les 13 cas qui ont été pris en traitement mixte, nous distinguerons 4 lots :

Dans un *premier lot* de 3 cas, les malades ainsi traités ont guéri leur méningite en *une semaine*.

Observation IX. — Haa... René, 17 ans, entre au Service le 15 Février. Depuis 2 jours, il a une forte fièvre et mal à la tête. Il n'a jamais vomi.

Examen d'entrée : signes méningés très intenses ; cyanose marquée ; conscient mais, par moments, délire ; température à 38°6 ; cœur régulier, bruits un peu sourds.

P. L. : liquide purulent avec de nombreux méningocoques mis en évidence à l'examen direct et à la culture. L'identification du germe n'a pas été tentée.

Traitement :

septoplix — per os : $6^{2,5} + 5^5 + 4^1 + 3^1 + 6^6 + 1^3 = 62$ gr. en 19 jours.

— I. R. : $20^1 + 10 \times 2^4 + 10^1$.

sérum — I. M. : 60^3.

Evolution : le L. C. R. est amicrobien au 3e jour et tout à fait propre au 5e. Pendant ce temps, l'état général et les signes méningés s'améliorent. La guérison est complète au 8e jour. Mais le malade va faire, le 11e jour, des accidents sériques : urticaire et arthralgies.

Conclusion : méningite guérie en une semaine ; mais convalescence prolongée par la réaction sérique.

Observation X. — Teu... Berthe, 27 ans, entre au Service le 2 Avril. Depuis 3 jours elle présente des courbatures et vomit depuis 2. La céphalée est apparue la veille de l'admission.

Examen d'entrée : atteinte très marquée de l'état général avec collapsus cardio-vasculaire net ; consciente, mais très asthénique ; signes méningés intenses ; température à 39°1.

P. L. : liquide trouble ; avec des globules de pus, y figurent de nombreux germes que la culture identifie pour des méningocoques A.

Traitement :

sulfamides — per os : 1° septoplix : $8^{1,5} + 7^1 + 5^1 + 4^1 + 3^1 =$ 31 gr. en 6 jours.

2° dagénan : $4^3 + 3{,}5^5 + 3^1 + 2{,}5^1 + 2^1 + 1{,}5^1 + 1^5 = 47{,}5$ gr. en 17 jours.

— I. R. : $20^5 + 15^1$ (septoplix).

sérum — I. M. polyvalent : $20^1 + 40^1$; puis monovalent : $40^4 + 0^4 + 20^1$.

— I. R., à partir du 7e jour, monovalent : $20^1 + 0^1 + 20^1$.

Evolution : au 3e jour du traitement, le L. C. R. est stérile ; il est amicrobien au 4e et propre au 6e. Comme l'amélioration clinique est parallèle, la malade peut dès lors être considérée comme guérie. Mais, au 7-8e jour, poussée fébrile isolée et passagère qui fait prolonger le traitement. Au 11e jour : éruption sérique.

Conclusion : guérison en 7 jours. Convalescence prolongée par l'érythème sérique au 11e jour et l'administration de dagénan jusqu'au 23e jour.

Observation XI. — Far... Jeanne, 9 ans, entre au Service le 7 Avril. Est fébrile et présente des céphalées depuis deux jours ; vomit depuis la veille de l'admission.

Examen d'entrée : état général médiocre ; signes méningés nets ; température à 39° ; le cœur est bon.

P. L. : liquide trouble contenant de nombreux leucocytes dont une majorité de polynucléaires ; pas de germes à l'examen direct ou à la culture.

Hémoculture stérile. Pas de méningocoques dans le frottis du cavum.

Traitement :

dagénan — per os : $4^3 + 3^7 + 2{,}5^2 + 2^1 + 1{,}5^1 + 1^5 = 46{,}5$ gr. en 19 jours.

sérum — I. M. : $40^1 + 20^6$.

— I. R. : 20^7.

Evolution : rapidement il se produit, avec la chute de la température, une amélioration clinique et liquidienne. Le L. C. R. est définitivement propre au 7e jour, alors que la fièvre a repris et que se déclare l'exanthème sérique qui va se maintenir 4 jours.

Ensuite la température esquisse une défervescence aussitôt interrompue ; il y a là, du 11e au 16e jours du traitement, une période fébrile que rien n'explique : la méningite reste guérie cliniquement et à l'étude du liquide ; l'examen de la malade est négatif et l'hémoculture reste stérile.

Au 16e jour, l'enfant se met à vomir ; si bien que l'interruption du traitement devient nécessaire au 19e, d'autant plus qu'on peut constater alors une anémie marquée (2.700.000) et une légère leucopénie globale (5.000 dont 56 % de polynucléaires). Aussitôt les vomissements cessent.

Au 23e jour, la température s'élève à nouveau, tandis qu'apparaît une agranulocytose qui va d'ailleurs guérir en 4 jours par des transfusions (nous y reviendrons).

Conclusion : méningite cérébro-spinale guérie en 7 jours. La malade présente ensuite une période fébrile que nous n'avons su étiqueter, mais qui a fait prolonger le traitement sulfamidé et a été ainsi la cause d'une agranulocytose.

RÉFLEXIONS

inspirées par ce premier lot de malades pris au traitement mixte :

Nous avons là trois cas dont la méningite a guéri aussi rapidement que chez les malades traités exclusivement par le 1162 ; mais il s'agit de deux adultes et d'une grande fille de 9 ans.

De plus, la convalescence a été prolongée dans deux cas par une réaction sérique au 11e jour et, dans un cas, par un accident de la sulfamidothérapie sur lequel nous reviendrons : une agranulocytose.

*
* *

Dans un *deuxième lot* de 5 cas, les malades traités par l'association sulfamides + sérum ont guéri leur méningite en *deux semaines.*

Observation XII. — Mor... Mauricette, 3 ans, entre au Service le 23 Février avec son frère (observation III). Depuis deux jours, elle vomit, présente une forte fièvre et un certain degré de raideur généralisée.

Examen d'entrée : bon état général ; ébauche de signes méningés ; température à 38°5 ; le cœur est bon.

P. L. (faite le lendemain de l'admission seulement) : liquide à peine trouble avec 600 polynucléaires au mm3 ; pas de microbe à l'examen direct ni à la culture (le traitement sulfamidé a été entrepris 15 heures plus tôt).

Traitement :

dagénan — per os : $3^{0,5}$ puis comme elle vomit tout :
I. M. : $3^{2,5} + 2^1 + 1^1 + 0^4 + 3^1 + 1^1$
$= 15,5$ gr. en 12 jours.

sérum — I. M. : $0^1 + 20^1 + 0^5 + 20^3$.
— I. R. : $0^5 + 20^1 + 0^3 + 20^2 + 0^1 + 20^1$.

Evolution : au 4e jour le liquide est propre, la fièvre est tombée, l'enfant va bien. Mais elle va continuer à vomir tant qu'elle prendra du dagénan, même en intra-musculaire.

Nous ne pouvons avoir, à ce moment là, du septoplix. Aussi sommes-nous obligés le 6e jour de supprimer les sulfamides et de continuer notre traitement au sérum.

Au 7e jour, l'enfant fait une méningite aseptique d'origine thérapeutique (probablement sulfamidique) qui ne va disparaître que lentement. Le liquide est définitivement propre au 14e jour.

Conclusion : guérison en deux semaines, retardée par une méningite aseptique.

Observation XIII. — Del... Augusta, 8 ans, entre au Service le 8 Mars. Depuis 3 jours elle présente de la fièvre, des céphalées, des vomissements ; la raideur de la nuque a été constatée la veille de l'admission.

Examen d'entrée : bon état général ; signes méningés intenses ; température à 39°2 ; le cœur est bon.

P. L. : liquide purulent avec des grumeaux de pus ; pas de microbe à l'examen direct ; la culture qui n'a pu être faite que sur le liquide prélevé le lendemain, est restée stérile.

Hémoculture stérile.

Traitement :

dagénan — per os : $4^2 + 3^2 + 2{,}5^1 + 2^1 + 1{,}5^1 = 20$ gr. en 7 jours.

sérum — I. R. : $20^2 + 0^1 + 20^2$ + quelq. gouttes.
— I. M. : $0^2 + 40^1 + 20^1$.

Evolution : dès le deuxième jour du traitement, le liquide s'éclarcit puis continue à se nettoyer rapidement.

Mais, au 6e jour, l'enfant fait une méningite sérique dont les signes cliniques et liquidiens sont indubitables. Celle-ci va d'ailleurs disparaître en quelques jours au cours desquels apparaît l'exanthème sérique.

Au 11e jour du traitement, la guérison clinique et liquidienne est acquise.

Conclusion : guérison en 11 jours malgré une méningite sérique au 6e jour du traitement et l'éruption de même origine au 9e jour.

Observation XIV. — Mon... Maurice, 2 ans 1/2, entre au Service le 31 Mars. Depuis deux jours, il n'est pas bien ; la fièvre et les vomissements ne sont apparus cependant que la veille de l'admission.

Examen d'entrée : état général très atteint ; l'enfant n'est pas lucide et très agité ; les signes méningés sont intenses ; température à 37°5 ; bruits du cœur assourdis.

P. L. : liquide purulent contenant de nombreux méningocoques. L'ensemencement n'a pu être pratiqué que 15 heures après le prélèvement et la culture est restée stérile.

Hémoculture stérile.

Traitement :

septoplix — per os : $3^4 + 1{,}5^2 + 1^{27} = 45$ gr. en 33 jours.
— I. R. : $0^1 + 10^1 + 15^1 + 20^1 + 0^1 + 20^4 + 0^1 + 10^1 + 20^4$.

sérum — I. M. : $20^4 + 10^1 + 20^3 + 10^1 + 15^1$.
— I. R. : $20^1 + 0^3 + 10^1$.

Evolution : au 3e jour du traitement, le pouls est meilleur ; au 4e jour, l'enfant est conscient, les microbes disparaissent du L. C. R.. A partir de ce moment, le liquide se nettoie rapidement, tandis que l'état clinique s'améliore.

Au 9e jour, exanthème sérique.

Du 11e au 15e jour : quelques vomissements ; pas de fièvre ; pas de modification des signes cliniques ; légère réaugmentation des cellules dans le L. C. R., polynucléaires surtout ; pas de microbes ; la glycorachie reste normale. Donc méningite aseptique, sérique probablement.

Au 15e jour, l'enfant est définitivement guéri.

Conclusion : méningite guérie en deux semaines malgré un érythème sérique au 9e jour et une méningite probablement de même origine au 11e jour.

Observation XV. — Val... Mireille, 3 ans 1/2, entre au Service le 22 Mars. Elle est fièvreuse depuis 3 jours et, depuis 2, vomit ; les signes méningés sont apparus la veille de l'admission, date à laquelle elle a reçu du sérum (10 cc) et du septoplix (1 gr.).

Examen d'entrée : bon état général ; signes méningés nets ; température à 36°8 ; les bruits du cœur sont normaux.

P. L. : liquide trouble, puis sanglant, où l'examen microscopique montre, dans une purée d'hématies, 550 leucocytes par mm3 ; 75 % d'entre eux sont des polynucléaires désintégrés ; pas de microbes. La culture est stérile.

Traitement :

dagénan — per os : $3^2 + 0^6 + 1^{24}$
— I. M. : $2^2 + 1{,}5^2 + 1^2$
= 39 gr. pour 32 jours.

sérum — I. M. : $20^2 + 10^1 + 20^1 + 10^3$.
— I. R. : $0^1 + 10^1 + 20^1 + 10^1 + 20^3$.

Evolution : amélioration rapide des signes cliniques et liquidiens. Le L. C. R. est propre au 4e jour du traitement. L'enfant va bien mais va continuer à vomir jusqu'au 8e jour.

Au 7e jour, le nombre des cellules augmente un peu ; léger crochet thermique.

Au 8e jour, apparaît l'éruption sérique qui fait supprimer toute sérothérapie. La méningite aseptique va subsister, syndrome isolé, pendant une semaine environ.

Au 14e jour, la guérison clinique et liquidienne est acquise.

Conclusion : méningite guérie en deux semaines malgré l'exanthème sérique au 8e jour accompagné d'une méningite aseptique, probablement de même étiologie.

Observation XVI. — Cha... Jacques, 12 ans 1/2, entre au Service le 9 Avril. Depuis deux jours il présente des céphalées et une forte fièvre ; il vomit depuis la veille de l'admission.

Examen d'entrée : état général assez bon ; signes méningés intenses ; température à 37° ; les bruits du cœur sont assourdis, on note un souffle systolique à la pointe.

P. L. : liquide presque propre, contenant une centaine de leucocytes au mm3 dont 75 % de polynucléaires ; pas de microbes à l'examen direct ou à la culture.

Hémoculture stérile.

Traitement :

septoplix — per os : $3^1 + 4^1 + 3^5 + 6^1 + 5^1 + 4^1 + 3^5 + 5^1 + 4^2 = 65$ gr. en 18 jours.

— I. R. : $15^1 + 20^7$.

sérum — I. M. : $40^2 + 20^3$.

Evolution : aux premiers jours du traitement, absence de toute modifications clinique ou liquidienne. Au 5e jour, l'enfant fait une angine ; le nombre des cellules du L. C. R. augmente et atteint le chiffre de 500 cellules au mm3.

Puis, sans modification du traitement, ce chiffre s'abaisse lentement tandis que les signes cliniques s'effacent.

Au 14e jour, le L. C. R. est définitivement propre ; le malade est donc guéri.

Mais sa convalescence va être rendue pénible par une fièvre hectique avec cyanose intense et abattement qui sont apparus au 8e jour du traitement, lors de l'intensification de la cure au septoplix. Ces signes vont persister jusqu'au 18e jour de l'hospitalisation où une leucopénie à 3.300 va enfin imposer la suppression de toute sulfamidothérapie. Très vite, alors l'enfant récupère un bon état général.

Conclusion : méningite guérie en deux semaines dont la convalescence a été prolongée par un accident de la sulfamidothérapie sur lequel nous reviendrons.

RÉFLEXIONS

inspirées par ce deuxième lot de malades pris au traitement mixte :

Ces 5 cas ont guéri plus lentement que les malades traités exclusivement par le 1162. Cette prolongation d'évolution semble provenir, au moins dans 3 cas, d'une méningite sérique généralement peu intense.

*
* *

Dans un *troisième lot* de 3 cas, les malades traités par l'association sulfamides + sérum ont également guéri mais après une *évolution* plus *complexe* et beaucoup plus *longue*.

Observation XVII. — Bou... Pierre, 3 ans 1/2, entre au Service le 22 Mars. Depuis 3 jours il présente une forte fièvre et des vomissements ; le lendemain sont apparues des céphalées ; enfin les signes méningés sont là depuis la veille de l'admission et le traitement sérique a été commencé aussitôt.

Examen d'entrée : état général peu touché ; signes méningés nets ; température à 37° ; le cœur est bon.

P. L. : purée de polynucléaires désintégrés avec de très nombreux méningocoques ; ces derniers, la culture l'indique, sont du type A.

Hémoculture stérile ; pas de méningocoques dans le frottis du cavum.

Traitement :

sulfamides : 1° dagénan — per os : $3^2 + 2{,}5^2 + 2^2$
— I. M. : $2^2 + 1^1$
= 20 gr. en 19 jours.
2° septoplix, per os, au 12e jour :
$3^2 + 2^{34}$ = 76 gr. en 36 jours.

sérum — I. M. polyvalent : $10^1 + 20^3$.
— I. R. polyvalent : $10^1 + 20^3$; puis monovalent : 20^3.

Evolution : le liquide semble d'abord devoir se nettoyer très rapidement : il est définitivement stérile au 2e jour et amicrobien au 4e ; la leucocytose rachidienne est tombée à 200 au 5e jour, avec prédominence lymphocytaire. L'amélioration clinique est considérable.

Mais au 6e jour, les vomissements reprennent et sont si importants qu'il faut suspendre tout traitement le 9e.

Au 12e jour, le malade supporte le septoplix sans vomir et l'amélioration clinique et liquidienne, stoppée depuis 7 jours, va reprendre lentement.

Au 18e jour, température sub-fébrile ; au 19e jour, signes liquidiens d'une méningite aseptique indubitable quoique peu intense.

Au 25e jour du traitement, le malade est définitivement guéri.

Cet enfant a subi 33 ponctions lombaires en deux mois et présentait une parésie des deux jambes quand il a quitté le service. Nous l'avons revu quatre mois après : son état était considérablement amélioré quoique la récupération ne fut pas encore complète.

Conclusion : méningite guérie en trois semaines et demie. Son évolution a été compliquée d'une méningite aseptique tardive sur l'origine de laquelle nous reviendrons.

Enfin, elle a laissé des « séquelles », si on peut appeler ainsi des lésions encore en voie de régression.

Observation XVIII. — Lia... Abel, 8 ans, entre au Service le 14 Mars. Depuis 4 jours sa température se tient autour de 40° et il vomit ; les signes méningés sont aparus la veille de l'admission.

Examen d'entrée : état général assez bon ; signes méningés peu intenses ; bronchite ; température à 37°8 ; pouls rapide, mais bien frappé.

P. L. : liquide purulent renfermant de nombreux méningocoques du type B.

Hémoculture stérile : pas de méningocoques dans le frottis du cavum.

Traitement :

dagénan per os : $6^1 + 4^1 + 3^2 + 2^1 + 1{,}5^1 + 1^1 + 0^8 + 3^6 + 2^{30} + 1{,}5^3 = 101$ gr. en 54 j.

sérum — I. M. : 20^1.
— I. R., polyvalent : 30^5 ; puis monovalent : $10^1 + 0^1 + 10^8$.

Evolution : là aussi le traitement paraît agir immédiatement : au 3e jour, le liquide s'est bien éclairci, il est stérile et amicrobien. Ensuite cette régression continue, mais plus lentement. Au 8e jour, la guérison paraît acquise.

Mais, pour écarter tout danger de rechute, on croit prudent de reprendre le sérum intra-rachidien. Aussitôt va se créer une méningite

aseptique, accompagnée de fièvre, qui ne disparaîtra qu'au moment où on supprimera la sérophérapie pour reprendre la cure au dagénan, au 16e jour du traitement.

La guérison paraît alors à peu près obtenue, mais elle sera encore retardée par un petit incident (t° sub-fébrile et leucocytose rachidienne à 250). Elle est acquise enfin vers le 35e de l'hospitalisation.

L'enfant ne garde pas de séquelles malgré ses quelques 30 ponctions lombaires.

Conclusion : méningite guérie en 35 jours, alors qu'avant la reprise de la sérothérapie in situ elle semblait terminée au 8e : l'enfant va faire ensuite une méningite sérique.

Observation XIX. — Clu... Rémy, 5 ans, entre au Service le 12 Mars. Depuis 3 jours, il est fébrile et vomit depuis 2. Les signes méningés sont apparus au matin de l'admission.

Examen d'entrée : l'état général est assez atteint ; l'enfant souffre et se plaint sans arrêt ; il est très fatigué, mais conscient ; les signes méningés sont nets ; température à 37°5 ; le cœur est bon.

P. L. : liquide purulent contenant du méningocoque A.

Hémoculture stérile. Pas de méningocoques dans le frottis du cavum.

Traitement :

Sulfamide

1° dagénan — per os : $1^1 + 3{,}5^1 + 3^1 + 2{,}5^1 + 2^1 + 1{,}5^1 +$ (sulfamidopyridine spécia) $1^1 + 0^5 + 3^2 + 2{,}5^2$

— I. M. : $1^1 + 0^{15} + 2^2 + 1^1$ = 31,5 gr. en 19 jours.

2° septoplix — per os, au 22e jour : $3^3 + 2^1 + 1^9 + 4^2$ = 24 gr. en 15 jours.

3° sulfapyridine — per os, au 38e jour : (sulfamidopyridine zizine) $2{,}4^8 + 1{,}8^5 + 1{,}2^6 + 0{,}6^7$ = 39,6 gr. en 26 jours.

Sérum

— I. R. polyvalent : $40^1 + 20^3$; puis monovalent ; $10^3 + 0^2 + 10^9$ et au 36e jour : 20^1.

— I. M. polyvalent : $40^1 + 20^2$; puis monovalent, au 14e jour : 20^2.

Evolution : au deuxième jour du traitement, la culture du L. C. R. est stérile ; au 5e jour, on ne trouve plus de germe ; le liquide est propre au 7e. Cliniquement aussi, l'enfant va bien ; on suspend donc tout traitement.

Mais le lendemain, l'amélioration liquidienne ne semble pas continuer, au contraire le chiffre cellulaire augmente. Aussi préfère-t-on reprendre le traitement par le sérum intra-rachidien.

Les jours suivants la fièvre s'allume, la leucocytose rachidienne s'exagère et, vers le 18e jour, la méningite sérique est manifeste. Elle va se résorber très rapidement par suppression de tout sérothérapie.

Vers le 22e jour, le malade paraît guéri quoique très affaibli. Par prudence, pour ne pas laisser sa faiblesse sans protection contre une éventuelle rechute, on lui redonne des sulfamides, sous forme de septoplix cette fois puisque le dagénan, sous toutes ses formes, amène des vomissements.

Le 31e jour, on découvre que l'enfant est presque aveugle.

Comme les jours précédents la leucocytose rachidienne a accusé une augmentation, on reprend, après Besredka, la sérothérapie intra-rachidienne au 36e jour de l'hospitalisation. Aussitôt on déclenche une violente méningite sérique qui ne va regresser que très lentement sous l'action de simples ponctions lombaires évacuatrices ; elle va d'ailleurs présenter une petite recrudescence au moment de l'éruption sérique apparue 15 jours après cette injection déclanchante.

L'enfant peu enfin être considéré comme guéri de sa méningite vers le 65e jour.

Mais la longue évolution de sa maladie durant laquelle il aura subi quelques 55 ponctions lombaires va lui laisser une atteinte très sérieuse des membres inférieurs surtout dans leur partie distale. Il restera au Service pendant environ 3 mois encore et, grâce à la physiothérapie, récupérera de façon appréciable quoiqu'incomplète la motricité et la trophicité des jambes et des pieds. Pendant ce temps, il récupère aussi presque complètement la vue.

Conclusion : méningite guérie en plus de deux mois après avoir présenté deux méningites sériques déclanchées par deux reprises de la sérothérapie sous la menace de rechutes. L'enfant, en outre, a présenté une complication de la maladie — cécité presque complète, d'ailleurs ensuite très améliorée — et une complication probable du traitement — polynévrite des membres inférieurs.

RÉFLEXIONS

inspirées par ce troisième lot de malades pris au traitement mixte :

Ces trois cas encore ont guéri, mais après une évolution complexe et longue, s'étendant sur 25 à 65 jours. Cette évolution prolongée semble provenir de ce que, sous la menace de rechute, nous avons repris la cure au sérum ; nous avons ainsi, à chaque fois, déterminé une méningite sérique.

Aussi ce lot de trois cas totalise-t-il 4 méningites sériques et une éruption de même origine.

Une amaurose et, chez deux malades, des séquelles paraplégiques nous confirment dans le sentiment que les résultats obtenus par le 1162 seul sont plus intéressants.

*
* *

Dans un *quatrième lot* enfin nous classerons 2 cas : des malades qui, traités par l'association sulfamides + sérum, sont *morts*.

Observation XX. — Lap... Gabriel, 20 ans, entre au Service le 16 Mars. Depuis 4 jours il présente des céphalées, des courbatures, des douleurs lombaires.

Examen d'entrée : état général assez atteint ; obnubilation ; signes méningés intenses ; pharyngite ; température à 37° ; cœur : bruits réguliers et bien frappés.

P. L. : liquide purulent, épais où figurent quelques méningocoques. La culture en est stérile (elle est pratiquée 12 heures après le début du traitement).

Traitement :

dagénan — per os : $1^1 + 4^1 + 5^1 + 6^1 + 4^1 + 3^1 + 4^1 + 3^1 + 0^8 + 6^1$

— I. R. : $0^1 + 0{,}20^1 + 1^1 + 0^1 + 1^1$

— I. M. : $0^5 + 1^1 + 0^{11} + 5^1 + 2^1$

= 45 gr. en 19 jours.

sérum — I. R. : $0^6 + 10^1 + 0^4 + 15^1 + 20^2 + 0^2 + 20^8$.

— I. M. : $0^8 + 40^1 + 20^1 + 0^1 + 20^1 + 0^2 + 20^2$.

Evolution : le L. C. R., stérile dès le 2e jour, est amicrobien au 3e et l'état clinique est alors meilleur ; au 7e jour, le liquide commence à se nettoyer et est propre au 11e alors que l'état clinique est satisfaisant : le malade paraît guéri.

Par précaution, le traitement sérique est cependant continué et le malade va faire presque aussitôt une méningite sérique manifeste au cours de laquelle il va cloisonner son espace sous-arachnoïdien.

C'est pourquoi, à partir du 18e jour de la maladie, les signes liquidiens vont s'effacer en trois jours alors que l'état clinique va s'aggraver : apathique, obnubilé, le malade maigrit rapidement ; il va faire des convulsions et de l'aphasie le 24e jour, tomber dans le coma le 25e, et mourir le lendemain.

Signalons qu'il s'agit là de notre premier cas, le seul qui ait reçu du 693 en injection dans le rachis. Cela a-t-il favorisé le cloisonnement ?

Conclusion : méningite guérie au 11e jour du traitement. La sérothérapie, prolongée par précaution, entraîne une méningite sérique au cours de laquelle il se produit un cloisonnement. Le malade meurt au 26e jour de l'hospitalisation.

Observation XXI. — Del... Gilbert, 16 mois, entre au Service le 26 Avril. Depuis quelques jours, il vomit et est très constipé.

Examen d'entrée : aspect très infecté ; sub-coma ; signes méningés intenses ; température à 38° ; pouls régulier et bien frappé.

P. L. : liquide purulent où figurent le rares méningocoques du type A.

Hémoculture stérile. Pas de méningocoques dans le frottis du cavum.

Traitement :

Sulfamide — 1° septoplix — per os : $1^1 + 2^4$

— I. R. : $5^1 + 20^1 + 20 \times 2^1 + 20^1$

2° sulfapyridine per os, à partir du 6e jour : $1{,}20^2$

3° dagénan, I. M. à partir du 7e jour : $1^1 + 1{,}5^1$

$=$ 14 gr. en 9 jours.

Sérum — I. R. : $0^3 + 20^3 + 20 \times 2^1 + 20^1$

— I. M. : $40^1 + 20^1 + 20 \times 2^1 + 20^1 + 20 \times 2^1 + 0^2 + 10^1$

Evolution : au 3e jour du traitement, le L. C. R. est stérile et amicrobien. Au 5e jour, il se nettoie nettement ; mais l'état clinique n'a pas changé.

Les jours suivants la température devient oscillante, puis grimpe, alors qu'apparaît, au 9e jour, l'érythème sérique.

Au 10e jour, aggravation brutale de l'état clinique ; le malade tombe dans le coma, avec convulsions du côté gauche et défaillance cardiaque. Au soir, il meurt en hyperthermie.

Conclusion : malade de 16 mois qui n'a pas réagit cliniquement au traitement, lequel a semblé, au début, améliorer le syndrome liquidien.

RÉFLEXIONS
inspirées par ce quatrième et dernier lot de malades pris au traitement mixte :

Ces deux malades sont morts. Nous n'insisterons pas sur le cas XXI dont la cause de la mort reste obscure. Quant au cas XX nous l'avons déjà dit, c'est le premier que nous avons eu en traitement ; ainsi s'explique et notre timidité dans la posologie en sulfamides et les injections intra-rachidiennes de 693. Ces dernières ont probablement, comme la méningite sérique, favorisé le cloisonnement de l'espace sous-arachnoïdien.

Rappelons que nous n'avons eu aucun décès par la sulfamidothérapie exclusive dans la méningite cérébro-spinale quoiqu'il se soit agit de cas dont certains paraissaient graves d'emblée (voir observation V surtout). Cependant le nombre des malades ainsi traités est trop faible pour que nous puissions vraiment tirer une conclusion de cette remarque.

CHAPITRE II

Étude de nos Résultats

Nous allons faire ici le bilan de nos résultats thérapeutiques.

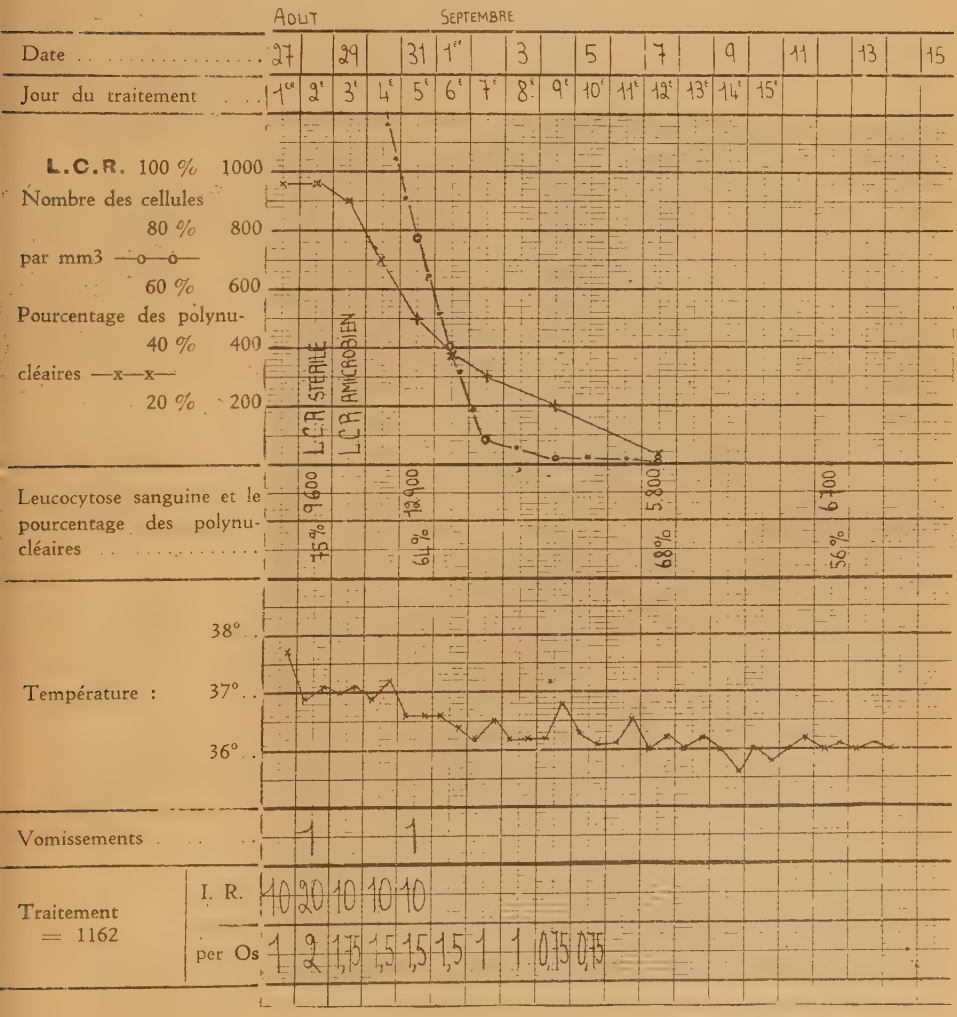
Nous avons diagnostiqué 21 méningites cérébro-spinales ; mais, rappelons-le, nous n'en avons eu en traitement que 17.

Succès. — Sur les 17 cas que nous eu en traitement, il y a eu deux décès. Notre mortalité a donc été de 11,8 %. Or, il est opportun de signaler que nos malades, sauf quatre, étaient des enfants âgés de 11 mois à 9 ans.

Nous avons donc obtenu 15 guérisons dont 7 dans la première semaine et 5 dans la seconde. Rappelons que nous avons été sévères pour admettre la guérison et qu'au test habituel de « liquide clair », ces 12 malades auraient tous pu être considérés comme guéris en 3 à 8 jours de traitement. Trois de nos malades seulement ont évolué beaucoup plus longuement.

Une fois la guérison obtenue, la convalescence a été à peu près inexistante. Dans deux cas seulement des accidents tardifs de la sulfamidothérapie en ont fait une période plus difficile (XI et XVI). Nous y reviendrons.

Voici quelle était l'évolution normale des cas :



Le liquide céphalo-rachidien devient stérile au lendemain (4 cas) ou, au plus tard, au surlendemain (4 cas) du début du traitement. Il est « clair » en 3 à 6 jours.

La température devient normale en 1 à 5 jours.

Les signes cliniques, après parfois une exacerbation au second jour du traitement, sont très atténués déjà au troisième-quatrième jour (la malade VIII jouait déjà au quatrième jour). La raideur va régresser rapidement. Quant aux vomissements, il s'agit de distinguer ceux qui sont méningitiques de ceux que détermine la thérapeutique ; pour les premiers, ils disparaissent généralement au 2^{e}-4^{e} jour chez nos cas traités au 1162.

Notons, enfin, la rareté des séquelles. Si nous laissons à ce terme son sens exact, celui de « lésion définitive laissée par la maladie », nous n'en avons à signaler qu'une : la surdité du cas VII qui, d'ailleurs, a pu s'améliorer ultérieurement. Encore ne savons-nous pas si cette infirmité est le fait de la maladie puisque nous n'avons pas les antécédents du petit malade ; la chose nous a parue probable vu qu'il s'agit d'un sujet de 6 ans seulement et qui parle correctement. Notons cependant que la surdité existait dès l'entrée au service ce qui est bien précoce pour une complication de la méningite cérébro-spinale.

Echecs. — Nous avons eu 2 échecs à déplorer. Nous ne reviendrons pas sur ce sujet : nous avons dit ce que nous en pensions à la page 80. Nous retrouverons d'ailleurs le cas XX quand nous discuterons des indications de la sérothérapie associée. Il en sera de même pour les échecs partiels que représentent les cas à évolution complexe et prolongée (XVII, XVIII et XIX).

Rechutes. — Au cours de l'évolution des méningites cérébro-spinales que nous avons observées, nous avons craint la rechute à plusieurs reprises. Or, à regarder l'ensemble de nos observations et de nos courbes, les signes qui nous inquiétaient alors (fébricule, augmentation des cellules du liquide céphalo-rachidien, polynucléose rachidienne) semblent presque toujours avoir été l'indice d'une sensibilisation de l'organisme à un agent thérapeutique.

Actuellement nous n'hésitons plus vraiment que sur la signification de rares incidents :

Nous ne savons pas si, entre le 18^{e} et le 24^{e} jour, le cas XVII a fait une rechute ou une méningite thérapeutique.

Nous ne sommes pas certains de l'interprétation à donner à l'augmentation du nombre des cellules du liquide céphalo-rachidien qu'a présentée le cas XIX du 7e au 10e jour du traitement et le 35e jour.

Accidents. — Nous avons recherché, parmi nos 17 cas, les « accidents de la sulfamidothérapie » que signalent les auteurs.

Les troubles digestifs sont fréquents. Il est souvent difficile de faire préciser à l'enfant l'existence d'une gastralgie, de nausées. Mais nous avons pu observer les vomissements. Evidemment, ceux-ci peuvent être d'origine méningitique et parfois ce diagnostic est impossible à faire.

Disons, cependant que, sur les 9 malades qui ont été traités au dagénan, 3 seulement n'ont pas vomi (X, XIII et XVIII). Chez 4 malades, il n'est pas douteux que le 693 a été la cause de ces vomissements (XI, XII, XVII et XX) qui, parfois, n'apparurent que tardivement (XI et XX) ; dans ces 4 cas, les vomissements ne cessèrent que par la suppression de la médication. Un cas semble n'avoir, à ce point de vue, bien supporté aucun sulfamide (XIX). Enfin, dans le 6e cas, les vomissements sont d'origine douteuse (XV).

Le septoplix a été administré à 9 malades aussi (certains ayant reçu et du 1162 et du 693) ; 6 d'entre eux ne vomirent pratiquement pas (V, VI, VII, VIII, IX et X). Chez deux autres (XIV et XVI), les vomissements n'existent qu'au début d'un traitement cependant prolongé : disparurent-ils par la guérison de la méningite ou par l'abaissement des doses de 1162 ? Enfin, le dernier de ces malades (XXI) vomit durant toute la durée de la maladie qui d'ailleurs va conduire à la mort cet enfant de 16 mois.

La céphalée, comme l'asthénie, a existé chez beaucoup de nos malades pendant le traitement. Mais étaient-elles d'origine thérapeutique ? Il semble qu'elles n'aient pas été plus intenses qu'on ne les observait autrefois au cours du traitement sérique.

La cyanose, marquée parfois avant toute thérapeutique (cas IX), a été nettement exagérée par le traitement. Elle fut surtout le fait du 1162 et a même déterminé l'interruption de la cure sulfamidée dans un de nos cas (XVI).

Nous n'avons pas fait systématiquement des examens de sang à nos 17 malades et nous avons surtout négligé la série rouge. Cependant, dans les rares cas où une pâleur spéciale de la peau ou des muqueuses a déterminé cet examen, nous avons trouvé une légère anémie : 3.000.000 (VIII) et 3.300.000 (XVI). Dans un cas seulement (XI), nous avons trouvé une anémie grave (2.000.000).

Il s'agit là du seul malade qui ait présenté un accident sérieux de la sulfamidothérapie : une *agranulocytose*.

On se souvient de l'histoire de la maladie : une méningite cérébro-spinale guérie définitivement en 7 jours ; le traitement au dagénan va être maintenu au-delà du 10e-12e jour parce que la fièvre a repris et persiste ; au 19e jour, on supprime enfin tout traitement pour une double raison : les vomissements, et le retour à la normale de la température. On fait alors un examen de sang qui montre 5.000 cellules blanches dont 36 % de polynucléaires.

Quatre jours plus tard, la fièvre s'allume alors qu'apparaissent des lésions buccales, d'abord minimes et ressemblant au muguet, puis véritables pertes de substance. La leucopénie devient grave, puis très inquiétante ; l'agranulocytose va être presque complète. Cependant, le traitement par deux transfusions guérit la maladie en une semaine.

Le tableau suivant résume l'évolution du cas :

Jour du traitement	19e	23e	24e	25e	26e	27e	28e	29e	31e	35e	39e	52e
Globules blancs (en milliers)	5,0	3,0		2,0	1,8	5,0	6,3	5,2	4,9	7,0	8,0	11,0
% de polyn. neutr.	36	2		1,5	0,5	27		31	30	35	50	60
Globules rouges (en millions)	2,7	2,0		2,15	2,8	3,0	3,5	3,2	3,3	3,0	3,5	3,75
Température maxima	37,6	40,2	41,7	41,5	38,2	37,2		normale				
Lésions buccales	0	+	++	++	+	+		disparition				
Atteinte de l'état gén.	0	+	++	++	+	amélioration rapide						
Thérapeutique = transfusions en cc.			200	220								

Parmi les 16 autres malades, nous avons suivi le sang blanc dans 11 cas.

Sur 8 cas traités au septoplix pendant 7 à 33 jours, nous avons observé une leucopénie à 3.300 (cas XVI, au 18e jour).

Sur 2 cas traités au dagénan, nous avons observé une leucopénie à 3.600 après 34 jours de traitement (XVIII).

Enfin un malade qui avait reçu et du dagénan et du septoplix, a vu le chiffre de ses globules blancs tomber à 2.700 après 45 jours de traitement (XVII).

Dans tous ces cas, l'interruption du traitement a suffi pour qu'en quelques jours la leucocytose sanguine soit redevenue normale.

Nous n'avons observé ni troubles de la coagulation du sang, ni ictère hémolytique, ni syndrome hémorragique.

Quant aux troubles urinaires, aucun n'a appelé notre attention et, plus spécialement, nous n'avons rencontré ni anurie, ni oligurie, ni hématurie. Quand nous avons examiné les urines, elles ne présentaient généralement aucun caractère particulier.

Le cas VI, cependant, avait, à son entrée au Service, une albuminurie avec cylindres et globules rouges dans le culot. Nous avons néanmoins fait le même traitement sulfamidé et, au 4e jour, les urines étaient normales.

L'état subfébrile que signalent certains auteurs au cours de la sulfamidothérapie, et tout spécialement par le 1162, semble avoir existé dans 5 de nos cas (V, VIII, XV, XVI et XVII). Dans l'un d'entre-eux, même, il s'agissait d'une température oscillant quotidiennement entre 37°5 et 38°5, s'accompagnant de cyanose intense et d'asthénie (XVI) ; l'interruption du traitement a suffi pour que tous ces signes disparaissent en deux ou trois jours.

La réaction méningée que Martin, comme les auteurs roumains, a observé au 6e-10e jour du traitement est peut-être en cause dans certains de nos cas où nous remarquons, vers cette date, une augmentation plus ou moins marquée de la leucocytose rachidienne, accompagnée parfois d'un crochet thermique (XII, XV, XVII et XIX). Ces incidents n'ont pas l'allure de rechutes (absence de signes cliniques et bactériologiques) et guérissent sans traitement spécial. Il s'agit donc d'une « méningite aseptique ». Nous n'en avons observé que chez nos malades pris au traitement mixte ; aussi avons-nous, tout d'abord, suspecté la sérothérapie. Mais on voit parfois la guérison se produire malgré la continuation des injections intra-rachidiennes de sérum (XII).

Un autre problème encore que celui des méningites thérapeutiques est posé par l'association de la sérothérapie à la sulfamidothérapie, celui de l'« Erythème du 9e jour » (v. pages 43 et 59). Toutes les éruptions que nos malades ont présentées, et toutes vers cette époque, ont été étiquetées « exanthème sérique ». Certains d'entre elles étaient-elles dues aux sulfamides ? Remarquons, cependant, que les 4 cas qui n'ont pas reçu de sérum n'ont présenté aucune éruption.

Sérum associé. — Il nous reste encore à discuter des inconvénients et avantages que nous a apportés la sérothérapie associée systématiquement au traitement d'attaque sulfamidé.

Cette méthode ne présente pas d'avantage évident :

Des 17 cas que nous avons eu en traitement, nous avons fait deux lots inégaux en nombre mais comparables comme gravité, que celle-ci vienne de l'âge, de la date d'hospitalisation ou de l'état que présentait le malade à son entrée au service. Or, la mortalité est nulle pour le lot de malades traités par le 1162 ; elle est de 14,3 % pour le lot traité par l'association sulfamide + sérum. Notons que nous n'attachons pas une grande importance à une statistique aussi courte.

La durée d'évolution de la maladie semble, de même, ne rien gagner du traitement mixte : nos cas pris au 1162 seul restent parmi les meilleurs à cet égard.

Si la sérothérapie associée n'a pas d'avantage évident, elle présente, par contre, des inconvénients certains :

Le moindre d'entre eux est l'*éruption sérique.*

Dans 7 de nos cas, elle apparaît entre le 8e et le 11e jour du traitement, alors que 3 de nos malades sont guéris de leur méningite ; elle vient donc prolonger leur convalescence (IX, X et XI). Chez le XI elle a même une durée anormalement longue, de 4 jours ; n'y aurait-il pas là association ou plutôt succession des érythèmes provoqués par les deux thérapeutiques ? Chez le XIII, elle coïncide avec la fin de la méningite sérique et, chez les XIV et XV, elle est concomitante à une légère méningite aseptique ; la sensibilisation au sérum est-elle obtenue à la même époque au niveau des méninges et pour l'organisme en général ?

Dans un cas (XIX), on s'en souvient, l'exanthème est apparu au 41e jour du traitement, 15 jours après l'injection unique de la troisième cure qui a d'ailleurs déterminé aussitôt une méningite sérique. Celle-ci va régresser rapidement, mais présenter une légère rechute lorsqu'apparaît l'érythème (Cf. XIV et XV).

Un autre inconvénient, beaucoup plus sérieux, de la sérothérapie — et nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de l'observer — est la *méningite sérique.*

Elle pose constamment le délicat problème de la rechute et, à cause de notre extrême prudence, elle a été à l'origine de fautes thérapeutiques, qui ont compliqué l'évolution de 4 de nos cas (VII à XX).

En présence d'une reprise des signes méningés : augmentation de la leucocytose rachidienne à prédominance polynucléaire avec augmentation de l'albumine, associée ou non à la reprise des signes cliniques méningés et de la fièvre, nous faisons rétrospectivement le diagnostic de méningite sérique sur un ensemble de signes négatifs : le liquide céphalo-rachidien est resté stérile et amicrobien ; ses polynucléaires sont intacts ou à peu près ; la glycorachie reste normale ou paranormale.

Enfin, la réaction de cette méningite aseptique à la continuation de la sérothérapie intra-rachidienne nous a éclairés dans certains cas.

A la lumière de ces données, nos observations offrent 5 méningites sériques indubitables :

Cas XIII : au 4e jour du traitement, le liquide est clair, la température est normale ; nous continuons, naturellement, le traitement. Au soir du 5e jour, poussées thermiques à 38°5. La ponction lombaire du lendemain ramène un liquide à nouveau trouble dont le nombre des cellules, polynucléaires intacts, a augmenté. L'injection intra-rachidienne de sérum doit être interrompue après quelques cc à cause des douleurs extrêmes qu'elle provoque. La suppression de cette sérothérapie amène la disparition de tous les signes liquidiens en quelques jours.

Cas XVIII : liquide céphalo-rachidien clair et température normale au 3e jour. Cependant, on maintient le traitement associé et, au 9e jour, se produit un crochet thermique et cellulaire sans reprise des signes cliniques. La fièvre et une leucocytose rachidienne moyenne vont se maintenir tant que l'enfant recevra du sérum intra-rachidien, pour disparaître aussitôt après suppression de cette médication.

Cas XIX : ce cas a présenté deux méningites sériques.

Le liquide céphalo-rachidien est clair au 7e jour du traitement, alors que la température est normale depuis plusieurs jours. Au 8e, sans cesser d'être clair, le liquide contient un peu plus de cellules et la température, le lendemain, devient subfébrile. Aussitôt, par crainte de la rechute, on injecte 10 cc de sérum à la ponction lombaire du 10e jour qui, cependant, va donner issue à un liquide dont le chiffre cellulaire a passé de 500 à 200. On agit de même les jours suivants. On va voir alors la leucocytose rachidienne augmenter progressivement en même temps que reprennent les signes cliniques méningés et la fièvre. Cette dernière, d'ailleurs, cédera à partir du 14e jour sous l'action de la sulfamidothérapie. Au 18e jour, la méningite sérique est évidente et intense ; elle impose la suppression de la sérothérapie, suppression qui amène la guérison liquidienne en 3 jours.

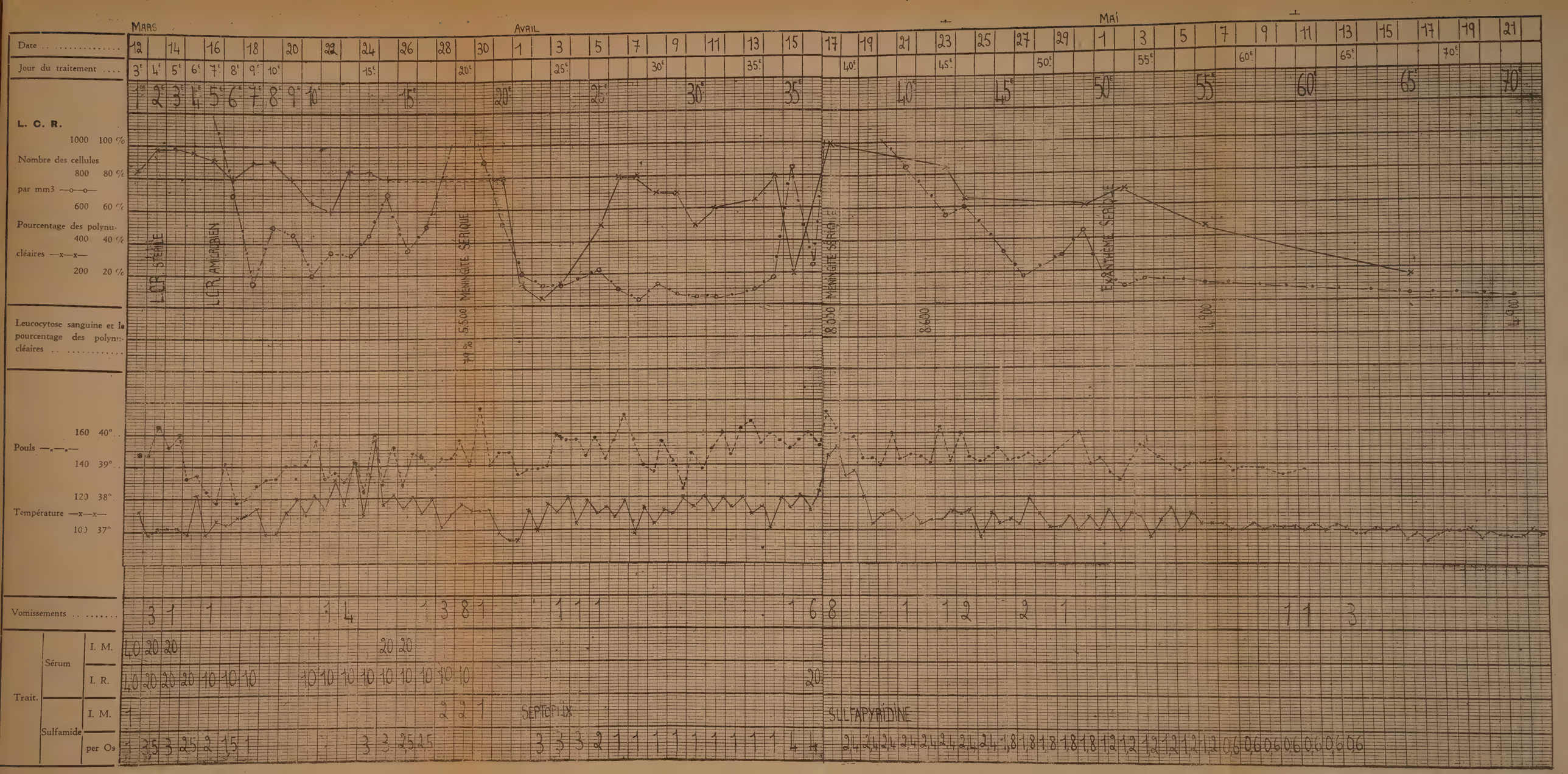
La deuxième méningite sérique présentée par ce malade est apparue dans les conditions suivantes : au 35e jour du traitement, le liquide céphalo-rachidien qui, cependant, est clair, montre à l'examen microscopique 850 cellules au mm3, alors que la veille il y en avait moins de 200 et que le lendemain il y en aura 250 (s'agissait-il d'une erreur de comptage ?). Aussitôt, on force la sulfamidothérapie et le malade vomit un peu ; au lendemain on va, après désensibilisation par la méthode de Besredka, injecter 20 cc de sérum dans le rachis. Dans la soirée de ce jour, l'enfant se plaint de céphalée et vomit abondamment. Au 37e jour, la température s'élève au dessus de 39°, l'enfant vomit sans arrêt malgré la suppression du sulfamide ; la méningite sérique est manifeste et intense tant par ses signes cliniques que liquidiens. La suppression de tout traitement va amener en 2 jours la température à la normale ; mais les signes méningés vont régresser beaucoup plus lentement et même reprendre légèrement vers le 50e jour, au moment de l'éruption sérique (Cf. XIV et XV).

Cas XX : le liquide céphalo-rachidien est clair au 7e jour, mais le malade reste fébrile. Aussi ajoute-t-on du sérum, surtout intra-musculaire, à la sulfamidothérapie. Cette thérapeutique amène une nette amélioration et le malade semble guéri au 11e jour. Pour consolider la guérison, la cure sulfamidée étant terminée, on intensifie la sérothérapie. Le 13e jour du traitement, le sérum est donné intra-rachidien et le malade se plaint de fortes céphalées. Les jours suivants, pendant la sérothérapie, la leucocytose rachidienne, comme la fièvre et les signes méningés cliniques, augmentent progressivement. La fièvre va céder lentement à partir du 17e jour sous l'action du dagénan ; mais la leucocytose rachidienne qui a atteint 1050 au 19e jour, régresse rapidement et on assiste à se spectacle paradoxal, caractéristique du cloisonnement : un liquide céphalo-rachidien propre alors que la fièvre se maintient et que l'état clinique s'aggrave jusqu'à la mort.

A côté de ces 5 méningites sériques certaines, nous avons encore observé chez nos malades pris au traitement mixte trois incidents évolutifs qui pourraient être eux aussi des méningites sériques :

Cas XIV : au 11e jour de traitement, il y a une ébauche de reprise des signes méningés liquidiens au lendemain de l'apparition de l'exanthème sérique. La suppression de toute sérothérapie amène aussitôt la guérison.

Cas XV : au 7e jour du traitement, très légère reprise des signes liquidiens. Le lendemain apparaît l'érythème sérique. La suppression de


MARS
AVRIL
MAI
Date
Jour du traitement
L. C. R.
1000 100 %
Nombre des cellules
800 80 %
par mm3
600 60 %
Pourcentage des polynu-
400 40 %
cléaires
200 20 %
L.C.R. STERILE
L.C.R. AMIBIEN
79 % 5.500 MENINGITE SÉRIQUE
18.000 MENINGITE SÉRIQUE
8.600
11.900
EVOLUTION SÉRIQUE
4.900
Leucocytose sanguine et le pourcentage des polynucléaires
160 40°
Pouls
140 39°
120 38°
Température
100 37°
Vomissements
Trait.
Sérum
I. M.
I. R.
Sulfamide
I. M.
per Os
SEPTICIDIX
SULFAPYRIDINE

toute sérothérapie fait disparaître ces signes en quelques jours, tout se passant comme si l'exanthème sérique retardait l'involution de ce léger syndrome méningé (Cf. la deuxième méningite sérique du cas XIX et celle du cas XIV).

Cas XVIII : alors que ce malade peut être considéré comme guéri depuis quelques jours, il fait au 18e jour du traitement, une légère ascension thermique que la ponction lombaire du lendemain montre coïncider avec une légère augmentation de la leucocytose rachidienne. Mais cette ébauche de méningite aseptique est-elle d'origine sérique ? Elle se produit 11 jours après la dernière injection de sérum intra-rachidien et 18 jours après la première. N'est-ce pas plutôt une réaction méningée au traitement sulfamidé ? Après 9 jours de traitement au dagénan, on a repris au 12e jour la sulfamidothérapie par le 1162 et nous sommes précisément au 7e jour d'une cure au septoplix, date à laquelle certains auteurs ont signalé la « méningite sulfamidique » (voir pages 59 et 85) qui, elle, disparaît malgré la continuation du traitement qui l'a engendrée.

CONCLUSIONS

1° La sulfamidothérapie réalise un réel progrès sur la sérothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale et est désormais la thérapeutique de choix de cette affection.

Nos observations corroborent en ceci l'opinion des auteurs.

Nous croyons, après discussion des cas publiés dans ce travail, que les résultats thérapeutiques doivent arriver à être meilleurs encore : au début de l'épidémie, nous étions ignorants sur la technique d'utilisation des sulfamides et surtout sur l'importance des doses à administrer ; nos derniers cas, au contraire, ont bénéficié de notre expérience et les doses massives, en cure peu prolongée, ont amené une résolution rapide de l'affection.

Notons qu'on en arrive ainsi à adopter pour la méningite cérébro-spinale les règles posologiques auxquelles les auteurs s'arrêtent actuellement pour de nombreuses autres affections.

2° La sérothérapie-associée systématique dès le début du traitement de la méningite cérébro-spinale paraît inutile. Le sérum ne serait à employer que secondairement dans les cas de « sulfamido-résistance » où une amélioration rapide ne se produit pas par la seule sulfamidothérapie.

Il subsiste, cependant, un écueil : l'usage tardif du sérum ne privera-t-il pas cette arme thérapeutique d'une grande partie de son efficacité ? L'expérience d'une nouvelle série de cas nous serait nécessaire pour répondre à cette question et voir si nos conclusions peuvent être tenues pour définitives.

Vu :
Le Président de Thèse,
ROHMER.

Clermont-Ferrand, le 11 Novembre 1941.
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,
André FORSTER.

Cleomrtn-Ferrand, le 12 Novembre 1941.
Vu et Permis d'Imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
A. DANJON,
Vice-Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

ABBAS-AMER. — Soc. Med. et Hygiène Tropic. d'Egypte, 5 Mai 1938.

ARONDEL. — *Gazette Méd. de Nantes,* Janvier 1939.

ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY et collaborateurs. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 29 Octobre 1937.

BANKS. — *The Lancet,* 1938, p. 7.

BERNHEIM. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 20 Décembre 1938.

BETHOUX ET GOURDON. — *Annales Méd.-Chirurg.,* Septembre-Octobre 1937.

CARREZ. — Thèse de Paris, 1937.

CÉLICE, RÉMILLY et Mlle VELOPE. — Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.

CÉLICE. — Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.

CORDEY ET DEGAUD. — Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 17 Janvier 1941.

CRADDOCK. — *The Brit. med. Jl.,* 18 Juin 1938.

CRAWFORD ET FLEMING. — *The Lancet,* 30 Avril 1938.

DAMADE ET LÉGER. — Soc. Méd. et Chir. de Bordeaux, 20 Janvier 1939.

DAVID. — Thèse de Paris, 1940.

DECOUX. — Soc. Clin. Hôp. de Bruxelles, 12 Février 1939.

DEGLOS. — *Revue de Pédiatrie,* Mai 1938.

DENISON. — *The Lancet,* 1938, p. 424.

DIOT — *Maroc-Méd.,* Janvier 1939.

DOPTER. — Diagnostic et trait. de la Méningite cérébro-spinale, dans collection *Actualités Médicales,* 1918.

DOPTER. — Traitement de la méningite cérébro-spinale. *Journal des Praticiens,* Juillet 1935.

DOPTER. — Traitement de la méningite cérébro-spinale, dans collection *Thérapeutiques Nouvelles,* 1936.

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, ROUX ET CHEVÉ. — Académie de Méd., 1939.

DUMAS. — Thèse Paris, 1939.

DUREL. — Thérapeutique sulfamidée, dans collection *Thérapeutiques Nouvelles,* 1940.

DUREL, HALPERN, DUBOST ET Mlle ALLINNE. — *Presse Médicale,* 10 Juin 1939.

ELDAHL. — *The Lancet,* 26 Mars 1938.

ESCHBACH. — Soc. de Pédiatrie, 21 Mai 1940.

FILLATRE. — Thèse Paris, 1939.

FONSECA E CASTRO. — Revue Portugaise de Pédiatrie et Périculture, Vol. I, 1938.

GAERTNER (Mlle). — Thèse Strasbourg, 1940.

GEHRT. — *Deut. Med. Woch.,* 12 Mars 1938.

GERMAIN ET GAUTRON. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 20 Janvier 1939.

GOURNAY ET MOLITOR. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.

GURENEZ ET HURIEZ. — *Presse Médicale,* N° 3-4 1941.

HOBSON ET MC QUAIDE. — *The Lancet,* 26 Novembre 1938.

JACOB. — *The Brist. Med. Jl.,* 23 Avril 1938.

KNIGHTS. — *The Brit. Med. Jl.,* 19 Juin 1937.

LAVERGNE ET HELLUY. — Soc. de Méd. de Nancy, 20 Juin 1938.

Le Bourdelles et Caroli. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.
Lelong et Tetreau. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.
Lemierre, Laporte et Trotot. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 17 Mars 1939.
Lemierre. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 12 Avril 1940.
Lesne et Ronget. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 12 Avril 1940.
Levaditi et Vaisman. — *Presse Médicale,* 29 Septembre 1939.
Linglin. — Thèse de Paris, 1940.
Long et Bliss. — *The Jl of Am. Med. Ass.,* 12 Janvier 1939.
Luigi. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.
Mac Pherson Brown. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.,* Septembre 1937.
Marquezy, Launay et Mlle Mage. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 14 Oct. 1938.
Martin, Panthier, Nouaille et Mlle Hamond. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, Janvier 1940.
Martin. — *Presse Médicale,* 3 Février 1940.
Martin, Sicard et Mlle Bourcart. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.
May, Prunet, Froyez et Genevrier. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.
May, Prunet, Delauney et Genevrier. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 5 Avril 1940.
Monte-Salvin. — *The Jl Amer. Med. Ass.,* 25 Septembre 1937.
Mornet et de l'Ecluse. — *Presse Médicale,* 11 Juin 1938.
Muraz, Chirle et Quéguiner. — *Presse Médicale,* 16 Juillet 1938.
Muraz et Chirle. — *Presse Médicale,* 6 Septembre 1939.
Nicaudie. — Thèse de Bordeaux, 1938.
Pauliac (Mlle). — Thèse de Paris, 1939.
Pautrier, Woringer, Boy et Laugier. — Soc. de Dermat., 16 Juin 1938.
Philippe. — Thèse Paris, 1939.
Proom. — *The Lancet,* 2 Janvier 1937.
Rathery, Bolzinger et Decourt. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 13 Septembre 1940.
Rosenthal, Bauer *et* Branham. — *Public Health Report.,* Mai 1937.
Rusesco, Voiculesco et Diaconu. — *Presse Médicale,* 8-11 Mai 1940.
Schaefer. — *Deut. med. Woch.,* 3 Février 1939.
Schmidt. — *Deut. med. Woch.,* t. 62, 1936.
Schwenkter, Gelman et Long. — *The Jl of the Am. med. Ass.,* 24 Avril 1937.
Tiffeneau et Meyer. — *Paris-Médical,* 18 Septembre 1937.
Tixier. — Arch. de Méd. des Enfants, Octobre 1938.
Verrière. — Soc. Dermat. de Lyon, 20 Janvier 1939.
Waghelstein. — *The Jl of Am. med. Ass.,* Décembre 1938.
Weill-Halle, Meyer et Tiffeneau. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 29 Octobre 1937.
Willien. — *The Jl of Ad. Med. Ass.,* 26 Février 1938.
Winchester. — *The Brit. Med. Jl,* 9 Juillet 1938.
Zendel et Greenberg. — *Presse Médicale,* 23 Mars 1938.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre I

GÉNÉRALITÉS SUR LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Historique 3
Epidémiologie 4
Bactériologie 4
Anatomie pathologique 5
Symptomatologie 6
Evolution 8
Complications 9
Séquelles 10
Formes cliniques 10
Diagnostic 11
Pronostic 12

Chapitre II

TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE AVANT LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Introduction 13
Technique 14
Voies d'introduction 14
Posologie 15
Résultats 16
Succès 16
Echecs 18
Rechutes 21
Accidents 21
Conclusion 23

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre I

GÉNÉRALITÉ SUR LES SULFAMIDES

Historique 25
Pharmacologie 25
Chimie 25
Activité 27
Voies d'introduction 29
Répartition dans l'organisme 31
Elimination 32
Mécanisme d'action 33
Toxicité 35
Règles générales de la Sulfamidothérapie 36
Choix du Sulfamide 36
Choix de la voie d'introduction 38
Posologie 39
Conduite du traitement 41
Accidents de la Sulfamidothérapie 42
Accidents immédiats 42
Accidents précoces 43
Accidents tardifs 44
Contre-indications 45

Chapitre II

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Pages

Historique 46
Technique 49
Voie d'introduction 49
Choix du Sulfamide 50
Posologie 51
Sérum associé 52
Drainage méningé 54
Résultats 54
Succès 54
Echecs 55
Rechutes 56
Accidents 58
Evolution normale 59
Conclusion 60

TROISIÈME PARTIE

Chapitre I

EXPOSÉ DE NOS OBSERVATIONS

Malades morts dans les 48 heures de l'admission (I à IV) ..... 61 à 63
Malades traités exclusivement par les Sulfamides (V à VIII) ..... 64 à 66
Malades traités par l'association sulfamide + sérum 67
Guéris en 1 semaine (IX à XI) ..... 67 à 69
Guéris en 2 semaines (XII à XVI) ..... 70 à 73
Evolution complexe (XVII à XIX) ..... 74 à 77
Deux morts (XX et XXI) ..... 78 à 80

Chapitre II

ÉTUDE DE NOS RÉSULTATS

Succès 80
Echecs 82
Rechutes 82
Accidents 83
Sérum associé 86

CONCLUSIONS 91

BIBLIOGRAPHIE 93